

Chronische Herzinsuffizienz

—

Veränderungen im kardialen Intermediärstoffwechsel und Etablierung metabolischer Therapieansätze

Habilitationsschrift

Vorgelegt am 11.02.2020

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dr. med. Tien Dung Nguyen

aus Ho-Chi-Minh-Stadt, Vietnam

Gutachter:

1. Prof. Dr. P. Christian Schulze, Jena
2. Prof. Dr. Torsten Doenst, Jena
3. Prof. Dr. Christoph Maack, Würzburg

Erteilung der Lehrbefähigung am: 13.10.2020

Meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1 EINFÜHRUNG.....	7
1.1 HERZINSUFFIZIENZ.....	7
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	7
1.1.2 Klassifikation	7
1.1.3 Pathophysiologie.....	10
1.1.4 Therapieoptionen	13
1.2 DER KARDIALE STOFFWECHSEL	16
1.3 METABOLISCHES REMODELING BEI HERZINSUFFIZIENZ.....	19
1.4 GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1	23
1.5 ZIELE DER ARBEIT	26
2 ERGEBNISSE UND EINORDNUNG IN DAS WISSENSCHAFTLICHE UMFELD .	27
2.1 VERÖFFENTLICHUNG 1.....	27
2.2 VERÖFFENTLICHUNG 2.....	30
2.3 VERÖFFENTLICHUNG 3.....	33
2.4 VERÖFFENTLICHUNG 4.....	36
3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	39
4 LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS.....	44
5 ANHANG.....	66
5.1 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	66
5.2 DANKSAGUNG.....	67
5.3 WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN	68

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzyme
ANP	Atrial natriuretic peptide
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ATP	Antitachycardia pacing
ATP	Adenosintriphosphat
BHP	β -Hydroxypentanoat
BNP	Brain natriuretic peptide
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CPT	Carnitin-Palmitoyltransferase
CRT	Cardiac resynchronisation therapy
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
ERR	Estrogen-related receptor
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GLUT	Glucosetransporter
HFmrEF	Heart Failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved ejection fraction
HFrfEF	Heart Failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IR	Insulinrezeptor
LCAD	Long-chain acyl-CoA dehydrogenase
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LW/BW	Lung-to-body weight
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NRF	Nuclear respiratory factor
NYHA	New York Heart Association
O-GlcNAc	O-linked N-acetylglucosamine

p38 MAPK	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
PGC-1 α	PPAR γ coactivator 1 α
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PTP1B	Protein-tyrosine phosphatase 1B
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized controlled trial
ROS	Reactive oxygen species
SAS	Sympathoadrenerges System
TFAM	Mitochondrial transcription factor A
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

1 EINFÜHRUNG

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Herzinsuffizienz wird definiert als ein Zustand, bei dem die Pumpfunktion des Herzens dem Sauerstoffbedarf des Körpers nicht gerecht werden kann. Der Herzinsuffizienz liegt meist eine systolische oder eine diastolische Dysfunktion zugrunde, die zur Minderversorgung im Körperkreislauf oder zur pulmonalen Stauung und schließlich zum Leitsymptom Dyspnoe führt.

Schätzungsweise leiden weltweit mehr als 23 Millionen Menschen unter Herzinsuffizienz. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz hängt stark vom Alter ab. Basierend auf Daten aus den Vereinigten Staaten und Europa steigt diese von unter 2% bei Menschen unter 60 Jahren auf bis zu 12% bei Menschen über 75 Jahren.³ Ab 55 Jahren beträgt das Lebenszeitrisko für Herzinsuffizienz etwa 30%.⁴ Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 35% weist Herzinsuffizienz eine schlechte Prognose auf, die mit der der meisten malignen Erkrankungen vergleichbar ist.^{4,6} Aufgrund der zunehmenden Bevölkerungsalterung und der fortgeschrittenen Versorgung von akuten kardiovaskulären Ereignissen wird die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten 20 Jahren voraussichtlich um 25% ansteigen.⁷ Nicht zuletzt aufgrund der hohen Hospitalisierungsrate stellt Herzinsuffizienz ein signifikantes gesundheitsökonomisches Problem dar. Beispielsweise beansprucht die Versorgung von Herzinsuffizienz bis zu 3% der Gesundheitsausgaben in den Vereinigten Staaten. Außerdem wird eine Verdreifachung der Kosten in 20 Jahren prognostiziert.⁷

1.1.2 Klassifikation

Anhand der körperlichen Beschwerden und Symptomen lässt sich die Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association in vier Stadien einteilen (NYHA-Stadien I bis IV). Eine neuere und in den Vereinigten Staaten gängige Klassifikation ist die Einteilung nach der AHA (American Heart Association) und des ACC (American College of Cardiology) in vier Stadien A bis D. Dabei werden zur besseren Objektivierung des Krankheitsfortschritts zusätzlich kardiale Befunde berücksichtigt.^{8, 9} All diese Einteilungen sind vor allem für die Einschätzung des Schweregrades relevant.

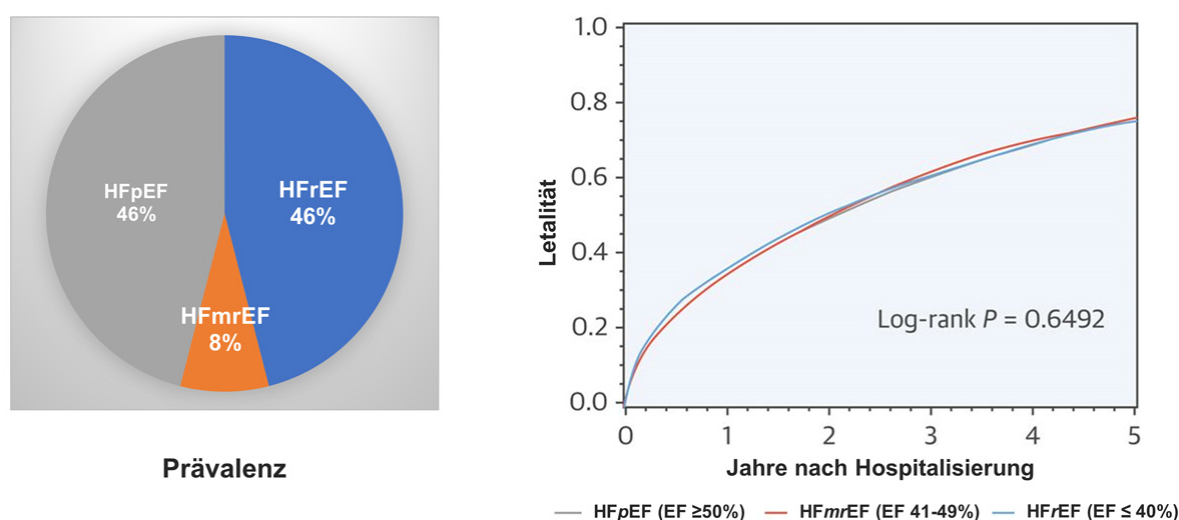
Für die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz sind weitere Klassifikationen von Bedeutung. Es wird u.a. eine akute Herzinsuffizienz von einer chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. Diese Einteilung bezieht sich rein auf den klinischen Verlauf, sodass es zwar Unterschiede aber auch viele Überlappungen zwischen den zwei Formen gibt. So kann eine akute Herzinsuffizienz primär durch eine akute kardiale Dysfunktion entstehen. Typische Beispiele hierfür sind akuter Myokardinfarkt, Myokarditis, akute Herzklappeninsuffizienzen und Perikardtamponade. Nicht selten kann sich eine akute Herzinsuffizienz sekundär auf dem Boden einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz entwickeln. Dieser akuten Dekompensation liegen meist Infektionen, unkontrollierte Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen zugrunde.¹⁰ Im Gegensatz zur akuten Herzinsuffizienz ist die chronische Herzinsuffizienz durch ein schleichendes Fortschreiten der kardialen Dysfunktion charakterisiert, das in der Regel mit einem strukturellen Umbauprozess des Myokards einhergeht.

Hinsichtlich der ventrikulären Dysfunktion lässt sich eine Rechts- von einer Linksherzinsuffizienz abgrenzen. Eine Rechtsherzinsuffizienz kann isoliert vorkommen. Wichtige Ursachen hierfür sind zum einen die Lungenarterienembolie, zum anderen jegliche Lungenerkrankungen, die zu einer pulmonalen Hypertonie führen. Weit häufiger entsteht die Rechtsherzinsuffizienz allerdings sekundär infolge einer Linksherzinsuffizienz. Die chronische Lungenstauung bei Linksherzinsuffizienz induziert einen pulmonalen Umbauprozess. Dieses sogenannte pulmonale Remodeling resultiert ebenfalls in einer pulmonalen Hypertonie, einer Drucküberlastung und letztendlich einer kontraktilen Dysfunktion des rechten Ventrikels.^{11, 12}

Die vorliegende Arbeit behandelt in erster Linie die chronische Form der Linksherzinsuffizienz. Sie wird ab dieser Stelle vereinfacht nur als Herzinsuffizienz bezeichnet.

Eine weit verbreitete Anwendung findet die Klassifikation anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Sie ist ein Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion und kann mithilfe von Echokardiographie, Magnetresonanztomographie oder Ventrikulographie bestimmt werden. Noch bis in den späten 80er Jahren galt die Auffassung, dass Herzinsuffizienz zwangsläufig eine systolische Dysfunktion beinhaltet. So wurden anfänglich nur Patienten mit einer reduzierten LVEF in Herzinsuffizienz-Studien eingeschlossen. Im Laufe der Zeit wurde jedoch erkannt, dass ein signifikanter Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz-Symptomen eine normale LVEF aufweist. Aufgrund der hohen Prävalenz

der diastolischen Dysfunktion in dieser Patientenkohorte waren zunächst die Begriffe „systolische“ bzw. „diastolische Herzinsuffizienz“ gebräuchlich. Mit jüngeren Erkenntnissen wurde das Bild allerdings viel komplexer, und dadurch änderte sich auch die Terminologie. Die aktuellen Leitlinien unterscheiden drei Formen: die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) für Patienten mit LVEF < 40%, die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) für Patienten mit LVEF \geq 50%, und neuerdings zusätzlich die Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (HFmrEF) für Patienten mit LVEF zwischen 40% und 49%.^{10, 13} Über den Nutzen der Einführung der dritten Gruppe wird zurzeit jedoch kontrovers diskutiert.



Outcome – Ereignisraten nach 5 Jahren (%)					
	Letalität	Rehospitalisierung	KV Rehospitalisierung	HI Rehospitalisierung	Letalität / Rehospitalisierung
HFrEF	75,3	82,2	63,9	48,5	96,4
HFmrEF	75,7	85,7	63,3	45,2	97,2
HFpEF	75,7	84,0	58,9	40,5	97,3

Abbildung 1: Letalität über 5 Jahre bei hospitalisierten Patienten aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem „Get With The Guidelines®-Heart Failure“-Register (n = 39982). Die Prävalenz von HFpEF ist mit der von HFrEF identisch. Die Letalität war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Hospitalisierungsrate ist bei HFrEF und HFmrEF höher. HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction. Aus Shah et al.¹ mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier

Hinsichtlich der Prävalenz und der Prognose der einzelnen Formen der Herzinsuffizienz unterscheiden sich die Studienergebnisse teilweise deutlich. In einer Kohortenstudie in Neuseeland und Singapur berichteten Lam et al. eine Prävalenz von 28% für HFpEF, 13% für

HFmrEF und 59% für HFrEF. Zudem fanden sie eine geringe Sterberate für HFpEF im Vergleich zu HFrEF.¹⁴ Dem gegenübergestellt zeigte sich in einer großen Registerstudie in den Vereinigten Staaten eine identische Prävalenz für HFpEF und HFrEF sowie eine zwischen den Gruppen vergleichbar hohe Letalität (Abbildung 1).¹ Möglicherweise spielen bei diesen Diskrepanzen geographische und ethnische Unterschiede eine Rolle. Unabhängig davon lässt sich ein Trend zur steigenden Prävalenz von HFpEF erkennen.¹⁵

1.1.3 Pathophysiologie

Die Entwicklung der Herzinsuffizienz beginnt mit einer kardialen Schädigung, die durch verschiedene Risikofaktoren und Komorbiditäten begünstigt bzw. ausgelöst werden kann. Typische Komorbiditäten bei HFrEF sind koronare Herzkrankheit, stattgehabter Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Diabetes, positive Familienanamnese für Herzinsuffizienz sowie Exposition gegenüber kardiotoxischen Substanzen (z. B. Alkohol, Amphetamin, Radio- und Chemotherapie).¹⁰ Infolge der kardialen Schädigung wird ein äußerst komplexer Prozess des sogenannten ventrikulären Remodelings in Gang gesetzt. Dieser umfasst vor allem die ventrikuläre Hypertrophie, die myokardiale Fibrosierung und schließlich eine progressive linksventrikuläre Dilatation mit Ausdünnung der Ventrikelwände sowie Veränderung der Ventrikelgeometrie von eiförmig zu kugelförmig.¹⁶

Das strukturelle Remodeling des Ventrikels resultiert in einer diastolischen und / oder systolischen Dysfunktion. Es kommt anschließend zur Aktivierung des sympathoadrenergen (SAS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie zur Freisetzung von Endothelin und Vasopressin. Diese kompensatorischen Mechanismen sind bei einer akuten Herzinsuffizienz kurzfristig hilfreich, da sie einer Minderperfusion der Organe entgegenwirken können. Bei einer chronischen kardialen Dysfunktion findet allerdings eine anhaltende neurohumorale Aktivierung statt, wodurch das ventrikuläre Remodeling verstärkt wird. Ein *circulus vitiosus* wird somit geschlossen mit folgendem Progress der kardialen Dysfunktion.¹⁷

Die Aktivierung von RAAS führt außerdem zur Natriumretention, Volumenüberladung und Ödembildung. Durch die venöse Stauung und die verminderte Nierenperfusion kommt es häufig zu einer renalen Dysfunktion mit zunehmend reduzierter Ansprechbarkeit auf Diuretika.¹⁸ Zusätzlich kann eine intestinale Stauung eine Kachexie nach sich ziehen.¹⁹ Sowohl eine Niereninsuffizienz als auch eine Kachexie kann die Prognose der

Herzinsuffizienz maßgeblich verschlechtern.^{18, 20} Obwohl Herzinsuffizienz sehr unterschiedliche Ätiologien haben kann, führen diese oft zu einer gemeinsamen Endstrecke mit ähnlichen Pathomechanismen. Dabei spielt die Aktivierung von SAS und RAAS eine wesentliche Rolle, was durch die therapeutischen Effekte der neurohumoralen Inhibition ersichtlich wird.

Im Vergleich zu HFrEF ist über die Pathophysiologie von HFpEF weniger bekannt. In der Literatur werden viele Modelle beschrieben, die allerdings noch einen hypothetischen Charakter haben. Abbildung 2 stellt den eigenen Versuch dar, die wesentlichen Veränderungen bei HFpEF in Zusammenhang zu bringen. Komorbiditäten wie hohes Alter, arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes, Vorhofflimmern sowie renale Dysfunktion begünstigen einen systemischen proinflammatorischen Zustand mit Beteiligung der Mikrozirkulation.²¹ Es kommt zur endothelialen Dysfunktion und Versteifung der Arterien mit arterieller Hypertonie als Folge.²² Gleichzeitig findet ein ventrikuläres Remodeling statt. Im Unterschied zu HFrEF mit vorwiegend exzentrischer Hypertrophie wird bei HFpEF i. d. R. eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Dilatation beobachtet.²³ Infolge des ventrikulären Remodelings bildet sich eine diastolische Dysfunktion, die durch eine Relaxationsstörung und Versteifung des linken Ventrikels charakterisiert ist.²⁴ Der dadurch erhöhte Füllungsdruck bewirkt eine chronische pulmonale Stauung mit strukturellem Remodeling der Lunge als Folge. Dieses beinhaltet u. a. eine zelluläre Infiltration und eine alveoläre Verdickung, die zur Abnahme der Diffusionskapazität führen,^{25, 26} sowie eine vaskuläre Versteifung, die eine pulmonale Hypertonie mit folgender rechtsventrikulärer Dysfunktion hervorrufen kann.^{27, 28}

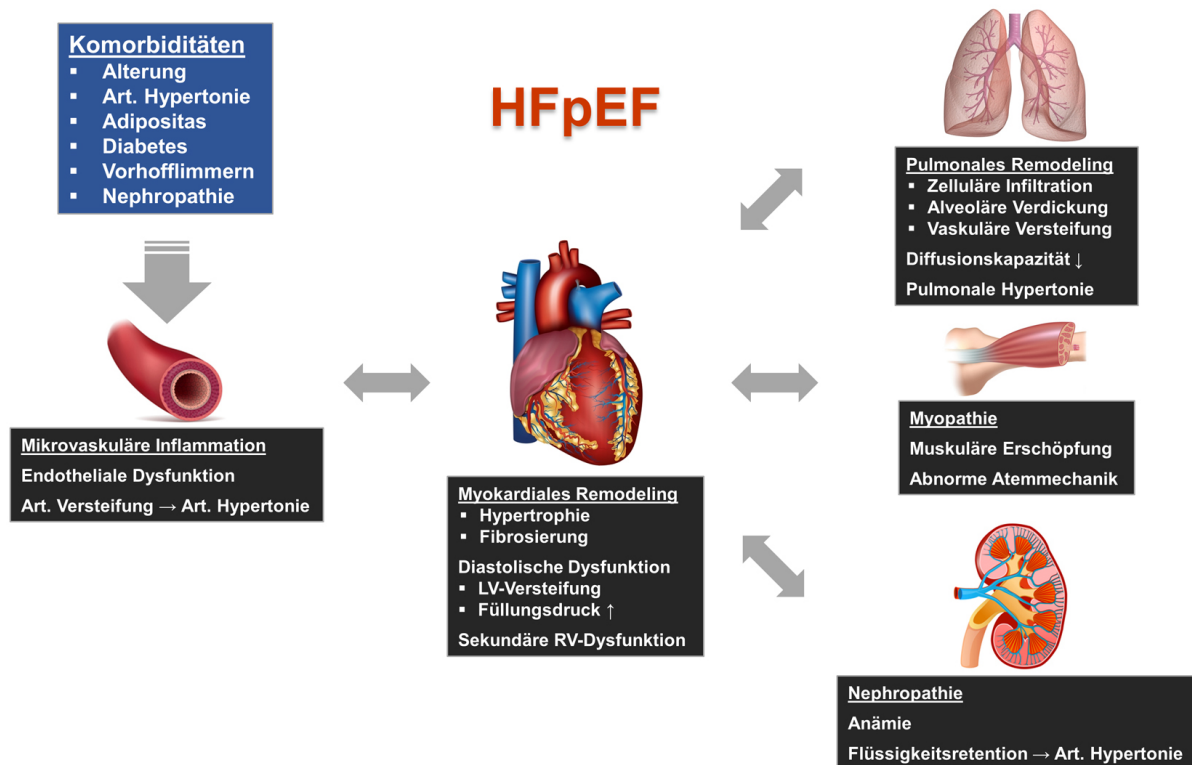


Abbildung 2: Potenzielle kardiale und periphere Pathomechanismen von HFpEF.

Darüber hinaus kommt es zu einer Myopathie mit Beteiligung der Atemmuskulatur.²⁹ Die daraus resultierende muskuläre Erschöpfung sowie abnorme Atemmechanik tragen zur Belastungsinsuffizienz bei HFpEF bei. Schließlich kann eine Nephropathie entstehen, deren Folgen wie Anämie und Flüssigkeitsretention sowohl die Herzinsuffizienz-Symptomatik als auch das ventrikuläre Remodeling weiter verstärken können.^{30, 31}

Betrachtet man die beschriebenen Veränderungen bei HFpEF, so werden viele Überlappungen mit HFrEF deutlich. Beispielsweise besteht bei HFrEF ebenfalls eine Beteiligung der Lunge, der Skelettmuskulatur und der Niere.^{32, 33} Außerdem kann bei HFrEF eine diastolische Dysfunktion und bei HFpEF eine systolische Dysfunktion trotz normaler Ejektionsfraktion vorhanden sein.³⁴ Schließlich sind Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Adipositas und Diabetes bei beiden Formen anzutreffen. Aufgrund der vielen Überlappungen wird in der Literatur z. T. die Meinung vertreten, dass HFpEF und HFrEF nicht als eigene Entitäten betrachtet werden können. Gegen diese These sprechen allerdings zwei wesentliche Argumente. Erstens zeigt die Ejektionsfraktion bei Herzinsuffizienz eine bimodale Verteilung für beide Geschlechter.³² Zweitens bleibt, im Gegensatz zu HFrEF, die Rolle der neurohumoralen Aktivierung in der Pathophysiologie von HFpEF weitgehend unklar. Obwohl

eine Aktivierung von SAS und RAAS bei HFpEF vorhanden ist, Bemühungen zur Hemmung dieser Systeme zeigten bisher keinen überzeugenden Nutzen.^{32, 35}

1.1.4 Therapieoptionen

Obwohl ein prognostischer Vorteil für die forcierte Diurese bislang nicht nachgewiesen wurde, stellt sie nach wie vor eine wichtige und effektive Maßnahme bei Flüssigkeitsretention dar. Hierzu eignen sich in erster Linie Schleifendiuretika, deren Dosierung sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion orientiert. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz kann Schleifendiuretikum mit Thiazid kombiniert werden (sog. sequenzielle Nephronblockade).^{36, 37} Aufgrund der Gefahr der starken Kalium- und Magnesiumverlusten ist hierunter eine engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte unabdingbar.

Die langfristige Therapie bei HFrEF stützt sich hingegen auf den Einsatz neurohumoraler Antagonisten. Für die Substanzklassen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), β -Blocker und Aldosteron-Antagonisten wurde eine Mortalitätssenkung durch mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) hinreichend belegt.³⁵ Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit HFrEF und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.^{9, 10} Grundlage hierfür ist die für diese Substanzklasse nachgewiesene Senkung der Gesamtsterblichkeit und der Hospitalisierungsrate, die Verzögerung des ventrikulären Remodelings, sowie die Verbesserung der Symptomatik und der Belastungstoleranz.^{38, 39} Bei herzinsuffizienten Patienten nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer zudem die Re-Infarktrate.^{40, 41}

Bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern sollen ARB eingesetzt werden.^{9, 10} Die Ergebnisse der primären Studien zu ARB bei HFrEF sind allerdings inkonsistent. Während einige Studien eine vergleichbare Effektivität von ARB gegenüber ACE-Hemmern zeigen konnten,⁴²⁻⁴⁴ ergaben zwei Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern.^{45, 46} Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen.

Klinisch-stabilen, symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit HFrEF sollen die β -Blocker Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprolol empfohlen werden.^{9, 10} Bei Patienten über 70 Jahren ist alternativ die Verwendung von Nebivolol möglich.⁴⁷ Im Unterschied zu ACE-Hemmern gibt es bei β -Blockern keinen Klasseneffekt. Für die genannten Substanzen wurde eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit und der Hospitalisierungsrate bei Patienten, die bereits

ACE-Hemmer und Diuretika erhielten, nachgewiesen^{39, 48-51}. Dagegen wurde bei anderen β -Blockern (z. B. Celiprolol, Bucindolol) entweder keine Mortalitätsreduktion oder sogar eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet.^{52, 53} Neueren Daten zufolge sollte die Therapie mit β -Blockern auch bei einer akuten Dekompensation fortgesetzt werden.⁵⁴⁻⁵⁷

Patienten mit HFrEF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem β -Blocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Aldosteron-Antagonisten empfohlen werden.^{9, 10} Der Nutzen von Aldosteron-Antagonisten bei HFrEF wurde ebenfalls in mehreren RCTs nachgewiesen.⁵⁸⁻⁶² Basierend auf diesen Daten können auch Patienten mit Diabetes, eingeschränkter Nierenfunktion und grenzwertiger Hyperkaliämie hinsichtlich der Prognose von einer Therapie mit Aldosteron-Antagonisten profitieren.

Eine neue Therapieoption von HFrEF ist die feste Kombination Sacubitril/Valsartan als Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI). Der Wirkmechanismus beruht auf der gleichzeitigen Hemmung von Neprilysin durch Sacubitril und einer Blockade des AT1-Rezeptors durch Valsartan. Neprilysin ist eine neutrale Endopeptidase, die zahlreiche endogene vasoaktive Peptide abbaut.⁶³ Infolge der Neprilysin-Blockade reichern sich u. a. natriuretische Peptide (ANP, BNP) an, die durch Steigerung der Konzentration von cyclischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) vielfältige günstige Effekte bei Herzinsuffizienz hervorrufen. So werden Vasodilatation, Natriurese und Diurese gefördert,⁶⁴ der renale Blutfluss erhöht,⁶⁵ und die Freisetzung von Renin und Aldosteron gehemmt.⁶⁶⁻⁶⁸ Zudem können sich antihypertrophe und antifibrotische Effekte zeigen.⁶⁹⁻⁷¹ Parallel dazu hemmt Valsartan die nachteiligen Effekte von Angiotensin-II einschließlich der Aldosteron-Freisetzung, was die beschriebenen Wirkungen der Neprilysin-Inhibition synergistisch verstärken.⁶³ In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde für Sacubitril/Valsartan deutliche Vorteile hinsichtlich Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril nachgewiesen.⁷² Bei Persistenz der Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Aldosteron-Antagonisten sollte deshalb ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils (Hyperkaliämie, Hypotonie, Angioödeme) erwogen werden.^{9, 10}

Eine hohe Herzfrequenz ist mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch und verminderter Perfusion des Myokards verbunden. Es wurde gezeigt, dass die Prognose bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von ≥ 75 /min. durch eine zusätzliche Frequenzsenkung mit Ivabradin verbessert werden kann.⁷³ Des Weiteren können zur Frequenzkontrolle Digitalisglykoside als

Reservemittel eingesetzt werden. Sie wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Lebensqualität sowie die Belastungstoleranz verbessern und die Hospitalisierungsrate senken.⁷⁴

Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit HFrEF im Stadium NYHA III-IV wird eine ventrikuläre Dyssynchronie beobachtet, die mit einer eingeschränkten Pumpleistung des Herzens und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist.⁷⁵⁻⁷⁷ Eine additive kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) kann im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit einer QRS-Breite > 130 ms und linksschenkelblockartiger QRS-Morphologie die Sterblichkeit verringern, die Zahl der Hospitalisierungen und Dekompensationen reduzieren sowie die Belastbarkeit und Lebensqualität verbessern.^{78, 79} Darüber hinaus kann ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) durch die Abgabe eines Schocks oder antitachykardes Pacing (ATP) den plötzlichen Herztod infolge einer ventrikulären Tachyarrhythmie wirksam verhindern. Vor allem in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit einer LVEF < 35% ist der Nutzen der ICD-Therapie gut belegt.⁸⁰⁻⁸²

In der Behandlung der Herzinsuffizienz spielen chirurgische Therapieoptionen ebenfalls eine große Rolle. Unabhängig vom Stadium der Herzinsuffizienz sollen primäre und sekundäre Klappenvitien leitliniengerecht behandelt werden.^{9, 10} Bei symptomatischen Patienten mit nachgewiesener Myokardischämie und einer Ejektionsfraktion $\leq 30\%$ wurde der Nutzen einer Myokardrevaskularisation durch Bypassanlage belegt.^{83, 84} Im Endstadium der Herzinsuffizienz kann bei Instabilität trotz Ausschöpfung medikamentöser und CRT/ICD-Therapie die Implantation eines Herzunterstützungssystems (LVAD) erwogen werden.^{85, 86} Solche Systeme werden primär als Überbrückung bis zur Erholung bzw. bis zur Herztransplantation eingesetzt. Aufgrund der technischen Verbesserungen, der relativ guten Überlebensdaten sowie des aktuellen Organmangels kommen sie zunehmend auch als Dauertherapie infrage.¹⁰

Während prognoseverbessernde Therapieoptionen für HFrEF vorhanden sind, konnte für HFpEF bislang keine Therapie mit nachweisbarem Nutzen hinsichtlich Mortalität oder Hospitalisierungsrate gefunden werden. Viele Medikamente aus den Substanzgruppen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, β -Blocker und Aldosteron-Antagonisten sowie Digoxin, Isosorbidmononitrat und Sildenafil haben sich in zahlreichen Studien als ineffektiv für HFpEF erwiesen. Selbst für die neue Substanzklasse ARNI konnte zuletzt in einer großen RCT kein signifikanter Benefit festgestellt werden.⁸⁷ Derzeit beschränkt sich die Therapie von

HFpEF lediglich auf die Behandlung relevanter Komorbiditäten, insbesondere der arteriellen Hypertonie, sowie der Symptomatik mithilfe Diuretika.^{9, 88}

Obwohl signifikante Fortschritte in der Behandlung der Herzinsuffizienz erzielt wurden, bleibt ihre Mortalität inakzeptabel hoch. Darüber hinaus stellt HFpEF mit der steigenden Prävalenz und fehlenden Therapieoption die Versorgung der Herzinsuffizienz vor eine große Herausforderung. Die Entwicklung neuer Therapieansätze sind dringend erforderlich, setzt jedoch ein viel besseres Verständnis der Pathomechanismen der Herzinsuffizienz voraus.

1.2 Der kardiale Stoffwechsel

Das Herz verwendet ca. 60-70% der gebildeten ATP für seine Kontraktionsarbeit und den Rest u. a. für synthetische Vorgänge und Ionenpumpen, insbesondere die Ca^{2+} - ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums. Etwa 70-90% des kardialen ATP-Bedarfs werden durch Oxidation von Fettsäuren gedeckt. Die Verwertung von Glucose, Lactat, Ketonkörpern und einigen Aminosäuren trägt etwa 10-30% zur ATP-Herstellung bei.⁸⁹⁻⁹¹

Abbildung 3 stellt wesentliche Prozesse des kardialen Substratstoffwechsels mit Fokus auf die ATP-Herstellung aus Fettsäuren und Glucose dar. Die Fettsäureverwertung umfasst die Aufnahme der Fettsäuren ins Zytosol mit anschließender Veresterung der Fettsäuren zu Acyl-CoA, den Transport von Acyl-CoA durch die Mitochondrienmembran und schließlich die β -Oxidation in der mitochondrialen Matrix, bei der Acetyl-CoA und die Reduktionsäquivalente (NADH, FADH_2) entstehen.⁹² Glucose wird nach der Aufnahme zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert, welches anschließend in verschiedene Stoffwechselwege inklusive der Glycolyse eingeschleust wird.⁹³ Als Produkt der Glycolyse wird Pyruvat nach der mitochondrialen Aufnahme entweder zu Acetyl-CoA oxidiert, oder zu Oxalacetat oder Malat carboxyliert.^{94, 95} Ein kleiner Anteil von Acetyl-CoA entsteht aus den Ketonkörpern Acetacetat und β -Hydroxybutyrat sowie aus dem Abbau ketogener Aminosäuren.⁹⁶⁻⁹⁸ Acetyl-CoA tritt als gemeinsames Endprodukt verschiedener Substrate in den Citratzyklus (Krebs-Zyklus) ein. Die Reduktionsäquivalente NADH und FADH_2 , die der Oxidation von Fettsäuren und Glucose sowie dem Krebs-Zyklus entstammen, werden in die mitochondriale Atmungskette zur ATP-Synthese eingeschleust.⁹⁴

Oxidation der meisten Fettsäuren aufgrund der Bildung von Acetyl-CoA als alleiniges Endprodukt nicht zur Anaplerose bei. Eine Ausnahme bilden allerdings die ungeradzahligen Fettsäuren, die natürlicherweise in geringen Mengen in der Milch von Wiederkäuern vorkommen.¹⁰⁶ Bei der Oxidation dieser Fettsäuren wird im letzten Durchgang Propionyl-CoA erzeugt, das anschließend als Succinyl-CoA in den Krebs-Zyklus im Sinne der Anaplerose gehen kann.^{94, 106}

Der myokardiale Substratstoffwechsel wird streng reguliert. Auf der transkriptionellen Ebene wird die Fettsäureverwertung sowohl von den PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) als auch von den ERRs (estrogen-related receptors) gesteuert. ERRs sind außerdem an der Regulation des Glucosestoffwechsels und der oxidativen Phosphorylierung beteiligt. Die Aktivität der Transkriptionsfaktoren PPARs und ERRs wird durch Bindung des Koaktivators PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1 α) wesentlich verstärkt, was eine Erhöhung der oxidativen Kapazität zur Folge hat. Des Weiteren stimuliert PGC-1 α über die Aktivierung von NRFs (nuclear respiratory factors) und TFAM (mitochondrial transcription factor A) die mitochondriale Biogenese.¹⁰⁷

Auf Systemebene wird der kardiale Stoffwechsel durch eine Reihe von Hormonen und Zytokinen beeinflusst. Insulin ist eines der am besten untersuchten Hormone in diesem Zusammenhang. Es inhibiert die kardiale Fettsäureverwertung und aktiviert den Glucosestoffwechsel.¹⁰⁸ Darüber hinaus stimuliert Insulin im Herzen die Anaplerose¹⁰⁹ und die mitochondriale Proteinbiosynthese.¹¹⁰ Die Bedeutung der Insulinwirkung für den kardialen Stoffwechsel wird durch die Beobachtung deutlich, dass ein Mangel des myokardialen Insulinrezeptors in mitochondriale Dysfunktion resultieren kann.¹¹¹

Eine normale Herzfunktion setzt einen intakten kardialen Stoffwechsel voraus. Dabei beinhaltet die metabolische Aktivität des Herzens nicht nur die Energieproduktion, sondern auch anabolische und regulatorische Prozesse, die für den Erhalt und das Wachstum der Kardiomyozyten notwendig sind. Es ist daher nicht verwunderlich, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens während der Entwicklung der Herzinsuffizienz mit zahlreichen Umstellungen im kardialen Stoffwechsel einhergehen.

1.3 Metabolisches Remodeling bei Herzinsuffizienz

Der Begriff Herzinsuffizienz in diesem Kapitel impliziert das Vorliegen einer systolischen Dysfunktion. Studien zu spezifischen metabolischen Veränderungen bei diastolischer Dysfunktion bzw. HFpEF sind deutlich unterrepräsentiert und werden hier nicht berücksichtigt. Des Weiteren werden in erster Linie die für die eigene Arbeit relevante Aspekte besprochen. Für eine tiefergehende Diskussion zu diesem Thema sei auf eigene Übersichtsarbeiten verwiesen.^{112, 113}

Das metabolische Remodeling bei Herzinsuffizienz beinhaltet zahlreiche Veränderungen der myokardialen Fettsäure- sowie Glucoseverwertung. Die meisten Untersuchungen ergaben eine Reduktion der Fettsäureaufnahme und Fettsäureoxidation sowohl bei kompensierter Hypertrophie (i. e. unveränderte systolische Funktion) als auch bei Herzinsuffizienz.¹¹² Daten zu Veränderungen der Glucoseverwertung sind vergleichsweise weniger stimmig. Obwohl eine Erhöhung der kardialen Glucoseaufnahme und Glycolyse bei kompensierter Hypertrophie häufig beobachtet wurde, wurde eine erhöhte, unveränderte sowie reduzierte Glucoseoxidation bei systolischer Dysfunktion in unterschiedlichen Modellen berichtet.¹¹² Möglicherweise spielen hierbei Unterschiede in der Ätiologie der Herzinsuffizienz eine Rolle.

Relativ einheitlich ist dagegen die Beobachtung, dass das insuffiziente Herz anteilig mehr Glucose und weniger Fettsäuren zur Energiegewinnung verwendet. Die Umstellung der Substratpräferenz zugunsten der Glucoseverwertung ist ein häufiges Phänomen, das bei verschiedenen pathologischen Vorgängen wie Hypoxie, Ischämie, Hypertrophie und Atrophie zu finden ist.¹¹⁴ Die Bedeutung dieser Umstellung für den kardialen Stoffwechsel und die Herzfunktion bleibt bisher ungeklärt. Einer Hypothese zufolge stelle diese Veränderung einen Anpassungsmechanismus dar, weil die Oxidation von Glucose theoretisch sauerstoffeffizienter ist.^{115, 116} Bisher wurden zahlreiche Substanzen entwickelt, die das Verhältnis zwischen der kardialen Glucose- und Fettsäureverwertung modulieren können. Für viele davon sind therapeutische Effekte bei Herzinsuffizienz gut belegt.¹¹⁷

Unabhängig von dem besagten Verhältnis kann die verminderte Fettsäureoxidation zu einem Energiedefizit des Myokards führen. In diesem Kontext wurden Veränderungen im Stoffwechsel alternativer Substrate beobachtet. Unter normalen Bedingungen spielt die Energiegewinnung aus Ketonkörpern im Herzen eine untergeordnete Rolle. Es wurde jedoch gezeigt, dass der Plasmaspiegel von Ketonkörpern bei Herzinsuffizienz ansteigt,¹¹⁸⁻¹²⁰ und dass insuffiziente Herzen Ketonkörper als eine wesentliche Energiequelle verwendet.^{121, 122}

Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen notwendigen Anpassungsmechanismus zur Erhaltung der ATP-Produktion, da eine Inhibition der Ketonkörper-Verwertung im Herzen die kontraktile Dysfunktion bei Drucküberlastung verschlechtert.¹²³ Aufgrund der vielfältigen Wirkungen von Ketonkörpern auf System- und Organebene (z. B. Hemmung der Glucose- und Fettsäureoxidation, Regulation des Sympathikotonus und der Histon-Deacetylasen¹²⁴⁻¹²⁶) bleibt es allerdings unklar, inwiefern die chronisch erhöhte Ketonkörperverwertung den Progress der Herzinsuffizienz beeinflussen kann.

Die Beeinträchtigung der Fettsäureverwertung hat über den energetischen Aspekt hinaus weitere Konsequenzen für den kardialen Stoffwechsel. So ist es gut etabliert, dass Herzinsuffizienz sich durch eine myokardiale Akkumulation verschiedener Lipide kennzeichnet. Initiale Untersuchungen deuteten auf eine intrazelluläre Akkumulation von Triglyceriden im insuffizienten Myokard.¹²⁷ Neuere Daten zeigten jedoch einen verminderten Speicher von Triglyceriden und eine erhöhte Konzentration an Ceramiden.¹²⁸ Letztere werden bis zu 30 % de novo aus Palmitoyl-CoA synthetisiert und weisen diverse biologische Funktionen auf. Sie könnten u. a. die Insulinsensitivität, das Zellwachstum sowie die Apoptose beeinflussen.¹²⁹⁻¹³³ Es wird angenommen, dass langkettige Ceramide (C24 - C26) zytotoxisch und mittelkettige Ceramide (C20 - C22) protektiv wirken können.^{134, 135} Die potenzielle Rolle von Ceramiden im Sinne einer kardialen Lipotoxizität wird durch die Beobachtung deutlich, dass Hemmung der De-novo-Synthese von Ceramiden in Mäusen nach Myokardinfarkt die Akkumulation langkettiger Ceramide sowie das ventrikuläre Remodeling und die kontraktile Dysfunktion reduziert.¹³⁶ Darüber hinaus kann eine mechanische Entlastung des linken Ventrikels durch LVAD-Implantation die erhöhte Konzentration langkettiger Ceramide im Myokard normalisieren.¹³⁶ Hinsichtlich der Mechanismen der Dysregulation des Ceramid-Stoffwechsels ist bisher wenig bekannt. In einer aktuellen Studie wurde jedoch gezeigt, dass eine verminderte kardiale Fettsäureaufnahme und -aktivierung bei Drucküberlastung zu einer verstärkten De-novo-Synthese von langkettigen Ceramiden und zur kontraktile Dysfunktion beiträgt.¹³⁷

Neben Ceramiden kann der β -Oxidationsdefekt zur Akkumulation von insbesondere langkettigen Acylcarnitinen führen¹³⁸. Allerdings finden sich diesbezüglich widersprüchliche Daten in der Literatur. Sowohl erhöhte¹³⁹ als auch erniedrigte^{122, 140} Konzentrationen von Acylcarnitinen im Myokard wurden nämlich berichtet. Im Unterschied zu Acyl-CoA können Acylcarnitine aus der Zelle transportiert werden. Bei Herzinsuffizienz zeigte sich ein erhöhter Plasmaspiegel von Acylcarnitinen.¹⁴¹ Aufgrund der Diskrepanzen hinsichtlich der

Acylcarnitin-Konzentration im Myokard bleibt es jedoch unklar, in welchem Ausmaß sich das Herz und andere Organe an dieser charakteristischen Veränderung beteiligen. Erhöhte Konzentrationen von langkettigen Acylcarnitinen sind mit einem verschlechterten Outcome bei Herzinsuffizienz assoziiert.¹⁴² Bemerkenswerterweise kann eine LVAD-Implantation den Spiegel einiger langkettiger Acylcarnitine wieder senken.¹⁴² Als prognostischer Marker bzw. Verlaufsparemeter erscheinen Acylcarnitine deshalb geeignet. Es bleibt zu klären, inwiefern die Veränderungen der Acylcarnitine die Entwicklung der Herzinsuffizienz beeinflussen können. Im Skelettmuskel wurde beispielweise eine Acylcarnitin-Akkumulation für die Insulinresistenz verantwortlich gemacht.¹⁴³

Weitere Veränderungen finden sich im Protein- bzw. Aminosäurestoffwechsel. Im Rahmen des strukturellen Umbaus hat das Herz einen erhöhten Proteinumsatz sowie einen gesteigerten Bedarf an Aminosäuren. So werden proteolytische Mechanismen wie Autophagie und Proteasom aktiviert,¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ während die für den Abbau von Aminosäuren verantwortlichen Enzyme herabreguliert werden.^{139, 148} Neben ihrer Funktion als Bausteine von Proteinen können die meisten Aminosäuren nach entsprechender Degradation auch in den Krebs-Zyklus im Sinne der Anaplerose eingeschleust werden.⁹⁴ Die Reduktion des Aminosäurekatabolismus kann daher negative Folgen nach sich ziehen. Während die Konzentration vieler Aminosäuren (einschließlich verzweigtkettiger Aminosäuren) im insuffizienten Myokard erhöht ist, zeigt sich eine Verminderung der meisten Intermediate des Krebs-Zyklus.¹³⁹ So kommt es einerseits zur Einschränkung der Energieproduktion, andererseits könnte die Akkumulation verzweigtkettiger Aminosäuren zum oxidativen Stress¹⁴⁹⁻¹⁵¹ oder zu einer kardialen Insulinresistenz^{152, 153} führen. Im Einklang mit diesem Konzept wurde gezeigt, dass eine Stimulation katabolischer Reaktionen verzweigtkettiger Aminosäuren die Herzfunktion sowohl bei Drucküberlastung als auch nach Myokardinfarkt verbessern kann.^{149, 150}

Ein weiteres Phänomen, das bisher vor allem im Kontext der pathologischen Hypertrophie beobachtet wurde, ist die Steigerung der anaplerotischen Aktivität über das NADP-abhängige Malatenzym, das die Carboxylierung von Pyruvat zu Malat katalysiert.^{99, 154} Im Rahmen des hypertrophischen Wachstums könnten Intermediate des Krebs-Zyklus vermehrt in die Proteinbiosynthese umgeleitet werden.⁹⁴ In Anbetracht der beschriebenen Herabsetzung der Anaplerose via Aminosäuren,¹³⁹ könnte die gesteigerte Anaplerose über Pyruvat-Carboxylierung ein notwendiger Kompensationsmechanismus zur Erhaltung der Zyklus-Aktivität sein. Allerdings verbraucht die Reaktion sowohl Pyruvat als auch NADPH, was jeweils eine Beeinträchtigung der Glucoseoxidation sowie des Schutzes gegen oxidativen

Stress zur Folge haben könnte. Bei dem dargestellten Zusammenhang handelt es sich jedoch um die eigene Hypothese. Daten zur Rolle der Anaplerose im Kontext des strukturellen Remodelings und der Herzinsuffizienz sind unzureichend, was zum Teil an den großen technischen Herausforderungen in der Quantifizierung anaplerotischer Reaktionen im Herzen liegen dürfte.

Neben Veränderungen im Substratstoffwechsel ist das metabolische Remodeling bei Herzinsuffizienz durch eine Beeinträchtigung der mitochondrialen Biogenese und Respiration charakterisiert. In insuffizienten Rattenherzen konnten wir umfangreiche Veränderungen des mitochondrialen Proteoms feststellen.¹⁵⁵ Diese sind mit einer Herabregulation von PGC-1 α , einer abnormen mitochondrialen Morphologie (Abbildung 4), einer reduzierten mitochondrialen Volumendichte sowie einer ausgeprägten Abnahme der respiratorischen Kapazität assoziiert. Sowohl in Tiermodellen als auch bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz wurde ein verminderter myokardialer ATP-Gehalt nachgewiesen.¹⁵⁶ Die gezeigte mitochondriale Dysfunktion könnte somit zum ATP-Mangel und möglicherweise zur kontraktilen Dysfunktion beitragen. Es bleibt allerdings ungeklärt, welche Mechanismen an der Entwicklung der mitochondrialen Dysfunktion beteiligt sind. Die Beantwortung dieser Frage könnte ggf. therapeutische Relevanz haben.

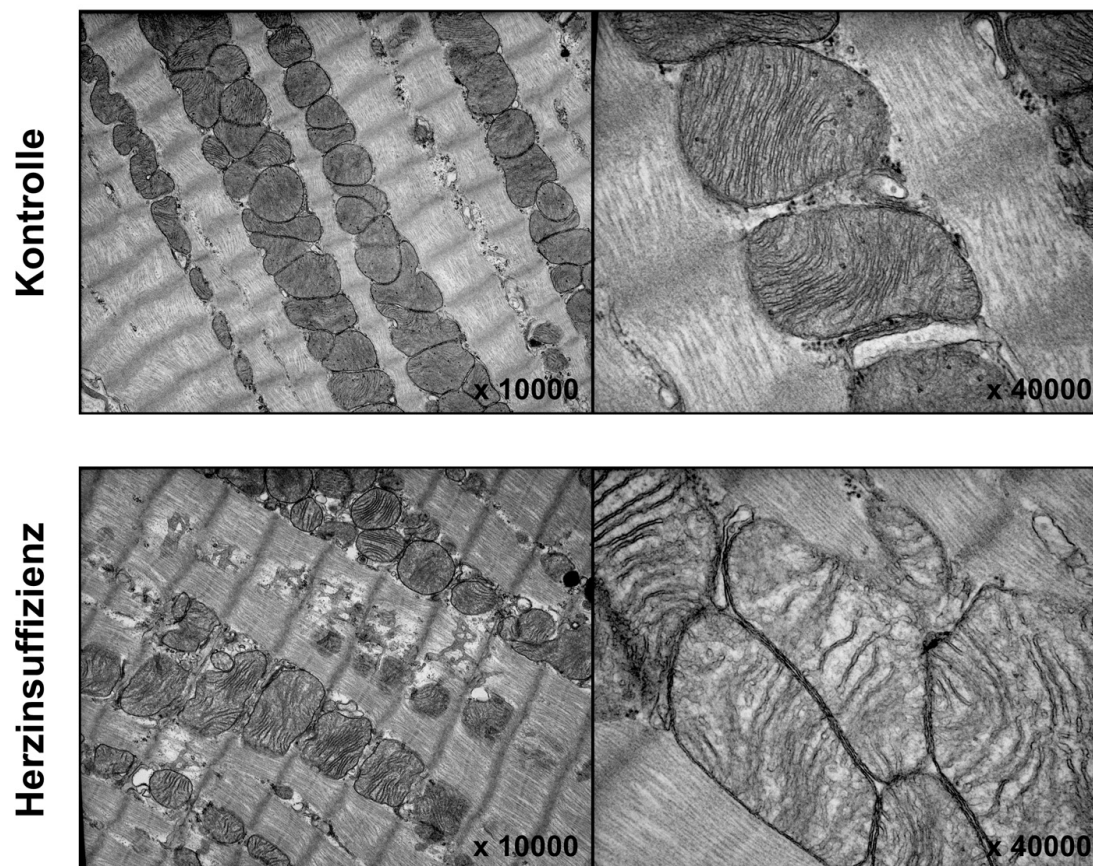


Abbildung 4: Abnorme mitochondriale Morphologie in Ratten mit HFrEF

1.4 Glucagon-like peptide 1

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ist ein Inkretinhormon, das von den L-Zellen des distalen Ileums und des Kolons infolge der Nahrungspassage gebildet und sezerniert wird. Aufgrund seines rapiden Abbaus im Plasma durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) weist GLP-1 unter normalen Bedingungen nur eingeschränkte biologische Wirkungen auf. Zur Aktivierung des GLP-1-Rezeptors in vivo wurden deshalb Agonisten entwickelt, die gegenüber der Degradation durch DPP-4 resistent sind.¹⁵⁷

Aufgrund der Expression des GLP-1-Rezeptors in vielen Geweben einschließlich des Herzens besitzt GLP-1 bzw. dessen Mimetika ein breites Wirkungsspektrum. Sie fördern die Insulinsekretion, verzögern die Magenentleerung und reduzieren die Nahrungsaufnahme, was insgesamt zur Verbesserung der Glucosetoleranz bei Insulinresistenz führt. Infolgedessen findet GLP-1-basierte Therapie verbreitete Anwendung in der Behandlung von Typ-2-

Diabetes mellitus.¹⁵⁸ Aufgrund der gewichtsreduzierenden Wirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten werden diese auch zunehmend als Antiadiposita eingesetzt.¹⁵⁹

GLP-1 modifiziert das kardiovaskuläre System durch direkte und indirekte Effekte auf das Herz, die Gefäße sowie das Nervensystem. Es wurde gezeigt, dass GLP-1 die kardiale Glucoseaufnahme im gleichen Maß wie Insulin stimuliert.¹⁶⁰ Außerdem kann GLP-1 die Kontraktilität der Kardiomyozyten, den systemischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz modulieren.¹⁶¹ Wir konnten demonstrieren, dass die Wirkungen von GLP-1 auf die kardiale Glucoseverwertung sowie die Pumpleistung durch den kardialen Fettsäurestoffwechsel signifikant beeinflusst werden können.¹⁶²

Bei Typ-2-Diabetes scheint eine GLP-1-basierte Therapie das kardiovaskuläre Risiko senken zu können. In einer aktuellen Meta-Analyse wurde gezeigt, dass verschiedene GLP-1-Agonisten das relative Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (i. e. kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) signifikant reduzieren.¹⁶³ Die protektive Wirkung von GLP-1 ist wahrscheinlich multifaktoriell und beinhaltet komplexe Effekte auf multiple Organsysteme (Abbildung 5).

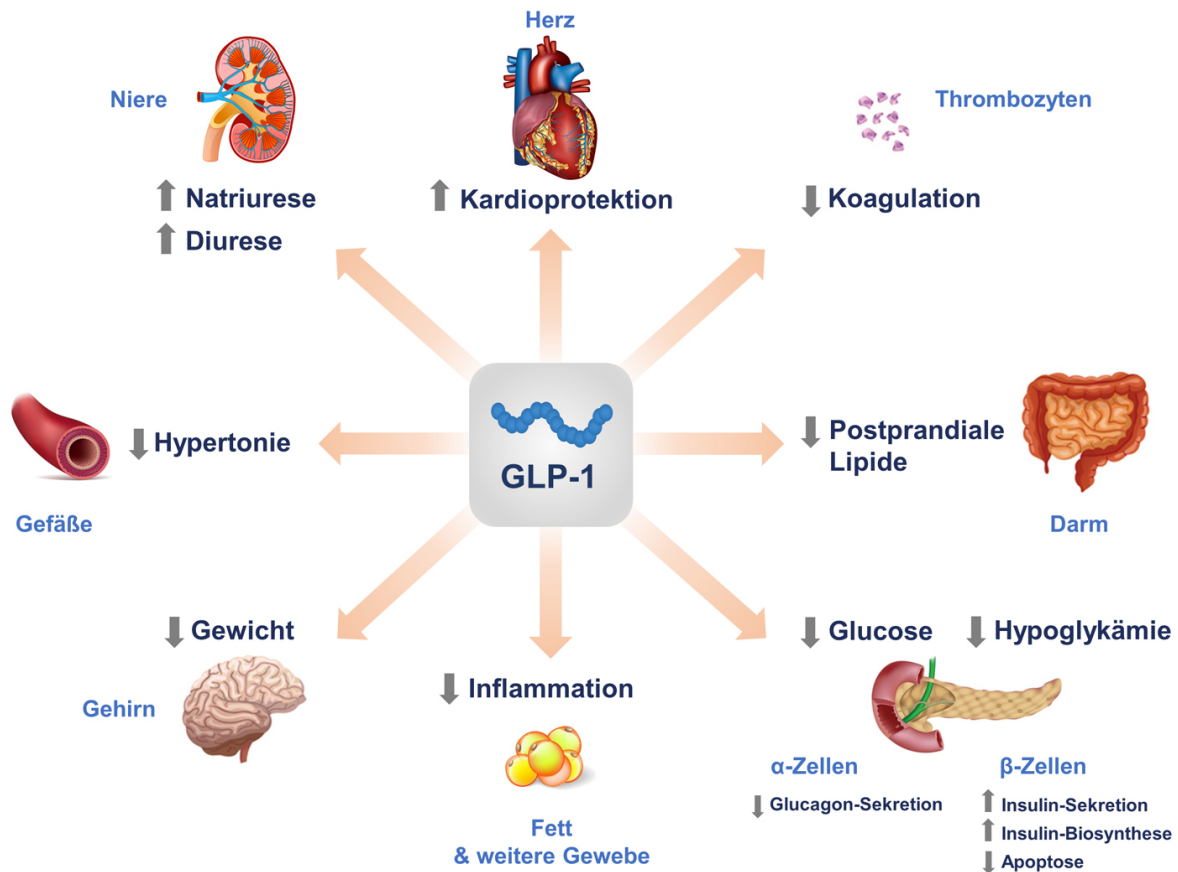


Abbildung 5: GLP-1 senkt das kardiovaskuläre Risiko durch Beeinflussung multipler Organsysteme.²

Die therapeutische Rolle von GLP-1 bzw. dessen Mimetika wurde ebenfalls in verschiedenen Tiermodellen von Herzerkrankungen wie Ischämie-Reperfusion, dilatative Kardiomyopathie oder Myokardinfarkt intensiv untersucht. Die Mehrheit der Studien konnte günstige Effekte im Sinne von verbesserter Pumpfunktion und reduzierter Infarktgröße feststellen. In kleineren Studien an Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte diese kardioprotektive Wirkung für GLP-1, Exendin-4 sowie Liraglutid bestätigt werden.¹⁶¹

Trotz dieser ermutigenden Daten erbrachten bisherige RCTs zur therapeutischen Wirkung von GLP-1 bei HFrEF neutrale Ergebnisse. In Patienten mit einer LVEF < 40% zeigte eine 12-wöchige Behandlung mit Albiglutid keinen Einfluss auf die EF, 6-Minuten-Gehtest oder die myokardiale Glucoseaufnahme.¹⁶⁴ In der FIGHT-Studie ergab eine 6-monatige Behandlung mit Liraglutid in Patienten mit LVEF ~ 26% keine Unterschiede in der Überlebens- und Hospitalisierungsrate.¹⁶⁵ Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Jorsal et al. in der LIVE-Studie. Darüber hinaus berichteten sie eine erhöhte Rate für kardiale Ereignisse einschließlich ventrikulärer Tachykardie und akutem Koronarsyndrom.¹⁶⁶ Obwohl weitere Studien mit

ähnlicher Fragestellung am Laufen sind, scheint anhand der aktuellen Datenlage der therapeutische Nutzen GLP-1-basierter Therapie bei Herzinsuffizienz, zumindest für die Kohorte mit reduzierter LVEF, zweifelhaft. Hinsichtlich der Rolle von GLP-1 in der Behandlung von HFpEF liegen weder prä- noch klinische Daten vor.

1.5 Ziele der Arbeit

Mit einem tierexperimentellen Ansatz verfolgten die dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten folgende Ziele:

1. Ein tieferes Verständnis über das metabolische Remodeling des Myokards in der Entwicklung der Herzinsuffizienz. Dabei lag der Fokus auf der mitochondrialen Dysfunktion sowie der kardialen Insulinantwort.
2. Ermittlung metabolischer und funktioneller Effekte einer anaplerotischen Behandlung in pathologischer kardialer Hypertrophie.
3. Validierung des therapeutischen Potenzials von GLP-1 bei HFpEF mit besonderem Bezug auf das kardiale metabolische Remodeling.

2 ERGEBNISSE UND EINORDNUNG IN DAS WISSENSCHAFTLICHE UMFELD

2.1 Veröffentlichung 1

Amorim PA*, Nguyen TD*, Shingu Y, Schwarzer M, Mohr FW, Schrepper A, Doenst T.
(*: gleichwertige Erstautorenschaft)

Myocardial infarction in rats causes partial impairment in insulin response associated with reduced fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression

J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Nov;140(5):1160-7

Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist mit einer mitochondrialen Dysfunktion assoziiert. Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes geht ebenfalls mit einer mitochondrialen Dysfunktion einher. Das Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion im Kontext einer Herzinsuffizienz sich feststellen lässt. Hierzu untersuchten wir Veränderungen der Substratverwertung, der Insulinwirkung und der transkriptionellen Regulation von Mitochondrien in insuffizienten Rattenherzen, die einem Myokardinfarkt ausgesetzt worden waren.

Bei erwachsenen Sprague-Dawley-Ratten wurde über eine laterale Thorakotomie die linke Koronararterie permanent ligiert und somit ein Myokardinfarkt erzeugt. Nach zwei Wochen erfolgten die Untersuchungen. Echokardiographie zeigte eine deutliche Dilatation sowie eine stark eingeschränkte systolische Funktion des linken Ventrikels. Mithilfe der isolierten Rattenherzperfusion und radioaktiver Substrate wurden die Pumpfunktion und die kardiale Substratverwertung ex vivo ermittelt. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Herzleistung. Die Glucoseoxidation war nicht beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu war die Fettsäureoxidation signifikant reduziert.

Die kardiale Insulinempfindlichkeit wurde mittels Rattenherzperfusion und Western Blot untersucht. Wir fanden keinen Unterschied in der Insulinwirkung auf die kardiale Glucoseaufnahme. Im Einklang mit diesem Befund waren die mRNA-Expression von dem Glucosetransporter GLUT4 und die durch Insulin stimulierte Akt-Phosphorylierung

unverändert. Allerdings zeigte sich die Wirkung von Insulin auf die Substratoxidation beeinträchtigt. Sowohl die Steigerung der Glucoseoxidation als auch die Senkung der Fettsäureoxidation nach Insulingabe waren in insuffizienten Herzen signifikant herabgesetzt.

Als nächstes untersuchten wir die mRNA-Expression von Genen, die an der Regulation der Substratoxidation und der mitochondrialen Biogenese beteiligt sind. In Übereinstimmung mit der Verminderung der Fettsäureoxidation war die Expression von PPAR α , CPT1 und LCAD signifikant reduziert. Neben seiner Bedeutung für die Fettsäureoxidation ist PPAR α maßgeblich in der Regulation der mitochondrialen Biogenese involviert. Die Expression von TFAM, einem weiteren essenziellen Transkriptionsfaktor der mitochondrialen Biogenese, war ebenfalls vermindert. PPAR α und TFAM werden gemeinsam von dem Coaktivator PGC-1 α reguliert. Wir fanden keinen Unterschied in der Genexpression von PGC-1 α . Allerdings war die Proteinexpression von p38 MAPK, welche die PGC-1 α -Aktivität posttranslational steigern kann, signifikant verringert.

In dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine durch Myokardinfarkt induzierte Herzinsuffizienz mit einer partiellen kardialen Insulinresistenz sowie einer Beeinträchtigung der mitochondrialen Genexpression einhergeht. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen kardialer Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz besteht, und dass dieser möglicherweise in der Pathogenese der Herzinsuffizienz eine Rolle spielt.

Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld

Untersuchungen in diversen Tiermodellen der Herzinsuffizienz haben kontraktile Dysfunktion mit mitochondrialen Defekten und ATP-Mangel assoziiert.^{155, 156} Über die Mechanismen der mitochondrialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz ist bisher nur wenig verstanden. Unsere Ergebnisse stellte zum ersten Mal eine Verbindung zwischen kardialer Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz her.

In der Literatur existieren Daten, die eine konkrete Interpretation dieser Befunde ermöglichen. Es wurde gezeigt, dass Insulin, neben den akuten Wirkungen auf den zellulären Substratstoffwechsel, die mitochondriale Funktion nachhaltig beeinflussen kann. In humanem Skelettmuskel sowie in Rattenherzen stimuliert Insulin die Biosynthese mitochondrialer Proteine sowie die ATP-Produktion.^{110, 167} Die Bedeutung des Insulinsignals für die

mitochondriale Funktion wurde durch Ausschaltung des Insulinrezeptors deutlich. Knockdown vom Insulinrezeptor in Myotuben beeinträchtigt den PGC-1 α -Signalweg und die mitochondriale Atmung.¹⁶⁸ Mäuseherzen, die den Insulinrezeptor nicht exprimieren, zeigen im Alter eine erhöhte ROS-Produktion und eine abnorme respiratorische Aktivität.¹¹¹ In Anbetracht dieser Daten legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Entwicklung der kardialen Insulinresistenz nach Myokardinfarkt die mitochondriale und kontraktile Funktion negativ beeinflussen könnte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sollten folgende Aspekte beachtet werden. Als Erstes zeigten sich die Steigerung der Glucoseaufnahme sowie die Aktivierung von Akt durch Insulin unverändert, obwohl die Wirkung von Insulin auf die Substratoxidation beeinträchtigt war. Es handelt sich deshalb um eine partielle Insulinresistenz des Myokards, deren Bedeutung für die Mitochondrien ungeklärt bleibt. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit die mitochondriale Funktion nicht direkt charakterisiert, sodass das Vorhandensein einer mitochondrialen Dysfunktion, trotz der reduzierten Genexpression der mitochondrialen Regulatoren, nicht nachgewiesen ist. Schließlich lässt sich anhand der Daten nicht beantworten, inwiefern die eingeschränkte Insulinwirkung und die veränderte Regulation der Mitochondrien sich gegenseitig beeinflussen.

2.2 Veröffentlichung 2

Nguyen TD*, Schwarzer M*, Schrepper A, Amorim PA, Blum D, Hain C, Faerber G, Haendeler J, Altschmied J, Doenst T. (*: gleichwertige Erstautorenschaft)

Increased Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) activity and cardiac insulin resistance precede mitochondrial and contractile dysfunction in pressure-overloaded hearts

J Am Heart Assoc. 2018 Jun 21;7(13)

Zusammenfassung

Eine Insulinresistenz geht oft mit mitochondrialen Defekten einher. Im Skelettmuskel kann eine mitochondriale Dysfunktion die Insulinempfindlichkeit beeinträchtigen. Interessanterweise scheint der umgekehrte Zusammenhang auch möglich zu sein. Kardiospezifischer Knockout des Insulinrezeptors kann mitochondriale und kontraktile Dysfunktion zur Folge haben. Wir zeigten bereits in einem durch Myokardinfarkt induzierten Herzinsuffizienzmodell, dass kardiale Insulinresistenz und verminderte mitochondriale Genexpression koexistieren. Es bleibt allerdings unklar, welche Veränderung zuerst auftritt und deshalb ursächlich eine Rolle spielen kann. Die vorliegende Arbeit überprüft den Zusammenhang zwischen kardialer Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion in einem weiteren etablierten Herzinsuffizienzmodell. Im Unterschied zur vorangegangenen Studie wurde hinsichtlich der obigen Fragestellung der Fokus auf die Chronologie der Veränderungen in der Entwicklung der Herzinsuffizienz gelegt.

Zur Erzeugung einer chronischen Drucküberlastung des linken Ventrikels wurde bei drei Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten eine permanente Konstriktion des Aortenbogens durchgeführt. Untersuchungen zur Herzfunktion, zur mitochondrialen Funktion sowie zur systemischen und kardialen Insulinempfindlichkeit erfolgten 2, 10 und 20 Wochen nach Aortenzügelung. Nach 10 Wochen zeigte sich eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie mit deutlich erhöhtem Lungengewicht, was dem Bild einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion entspricht. Linksventrikuläre Dilatation und systolische Dysfunktion waren allerdings erst nach 20 Wochen manifest. Diese kontraktile Dysfunktion ging mit einer deutlichen Verminderung der respiratorischen Kapazität von isolierten

Mitochondrien des linken Ventrikels einher. Die systemische Insulinantwort, gemessen als Glucose-Infusions-Rate in der hyperinsulinämen euglykämischen Klemme, wurde durch die Aortenkonstriktion nicht beeinflusst. Allerdings zeigten sich die durch Insulin stimulierte Glucoseaufnahme und Glucoseoxidation des Myokards, gemessen jeweils in der hyperinsulinämen euglykämischen Klemme und in der isolierten Herzperfusion, nach 10 und 20 Wochen signifikant beeinträchtigt. Somit stellte sich eine kardiale Insulinresistenz bereits vor der mitochondrialen und kontraktilen Dysfunktion ein.

Zur näheren Untersuchung der kardialen Insulinresistenz wurden Schlüsselkomponenten der Insulin-Signaltransduktion mit Western Blot untersucht. Unter basalen Bedingungen fanden wir keine Veränderung in der Proteinexpression sowie in der Tyrosin-Phosphorylierung der β -Untereinheit des Insulinrezeptors (IR β). Unter Insulin-Stimulation zeigte sich allerdings eine signifikante Reduktion der IR β -Phosphorylierung nach 20 Wochen. Als negativer Regulator der Insulinsignalkaskade kann die Proteinphosphatase PTP1B den aktivierten Insulinrezeptor durch Dephosphorylierung hemmen. Im Einklang mit diesen Ergebnissen wurde eine erhöhte Aktivität von PTP1B nach 10 und 20 Wochen festgestellt. Zur translationalen Validierung wurden linksventrikuläre Biopaten aus elektiven Herzoperationen zur Messung von PTP1B-Aktivität gewonnen. In Analogie zu den Befunden in Ratten fand sich eine gesteigerte Aktivität von PTP1B in Patienten mit einer systolischen Dysfunktion (Ejektionsfraktion < 40%).

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass chronische Drucküberlastung in Ratten eine kardiale Insulinresistenz verursacht, die nicht nur mit einer mitochondrialen und kontraktilen Dysfunktion assoziiert ist, sondern auch diesen Defekten vorangeht. Darüber hinaus konnte eine erhöhte Aktivität von PTP1B mit der kardialen Insulinresistenz und der systolischen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht werden. Insgesamt stellen die Daten PTP1B als mögliches Zielprotein zur Beeinflussung der kardialen Insulinsensitivität und Pumpleistung dar.

Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld

Untersuchungen in genetisch veränderten Mäusen haben ergeben, dass ein Mangel des Insulinrezeptors im Herzen in mitochondriale sowie kontraktile Dysfunktion resultieren kann.^{111, 169} Ob die kardiale Insulinwirkung allerdings bei Herzinsuffizienz beeinträchtigt wird und somit pathophysiologisch eine Rolle spielen kann, wurde bisher nur unzureichend

untersucht. Wie in der vorangegangenen Arbeit (siehe 2.1) wurde erneut die kardiale Insulinsensitivität in einem weiteren relevanten Model der Herzinsuffizienz adressiert. In Herzen mit chronischer Drucküberlastung konnten wir das Vorhandensein einer Insulinresistenz ebenfalls nachweisen. Das legt nahe, dass die Ausbildung einer kardialen Insulinresistenz für Herzinsuffizienz pathognomonisch ist. Von besonderer Relevanz ist außerdem die Tatsache, dass die kardiale Insulinresistenz der mitochondrialen und kontraktilen Dysfunktion vorrangig. In Anbetracht der Bedeutung des Insulinsignals für die Zellfunktion implizieren unsere Daten eine Rolle für die kardiale Insulinresistenz in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.

Als möglichen Mechanismus der kardialen Insulinresistenz konnten wir eine Aktivierung von PTP1B feststellen. Die Rolle von PTP1B in der Pathogenese der Herzinsuffizienz wird durch weitere Daten in der Literatur unterstützt. Gomez et al. zeigten eine Verbesserung des Herzminutenvolumens in PTP1B-Knockout-Mäusen mit Myokardinfarkt.¹⁷⁰ In Mäusen mit aortaler Konstriktion konnten Gogiraju et al. eine Linderung der systolischen Dysfunktion durch endotheliale Deletion von PTP1B demonstrieren.¹⁷¹ Als Wirkmechanismus wurde eine Verbesserung der endothelialen Funktion und/ oder der Angiogenese angenommen. Interessanterweise ist sowohl ein Myokardinfarkt (siehe 2.1) als auch eine chronische Drucküberlastung durch kardiale Insulinresistenz charakterisiert. Somit könnte eine Erhaltung der kardialen Insulinantwort, obwohl diese nicht untersucht wurden, an der kardioprotektiven Wirkung von PTP1B-Knockout beteiligt haben. Unsere Ergebnisse sind daher nicht nur im Einklang mit Daten anderer Studien, sondern sie bieten auch eine neue Erklärung für die berichtete therapeutische Wirkung von PTP1B-Inhibierung bei Herzinsuffizienz. Schließlich hebt der erstmalige Nachweis einer erhöhten PTP1B-Aktivität in humanen Herzen mit reduzierter Ejektionsfraktion die klinische Relevanz unserer Befunde in Ratten hervor.

2.3 Veröffentlichung 3

Nguyen TD, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M, Doenst T.

Triheptanoin alleviates ventricular hypertrophy and improves myocardial glucose oxidation in rats with pressure overload

J Card Fail. 2015 Nov;21(11):906-15

Zusammenfassung

Intermediate des Krebs-Zyklus werden kontinuierlich in verschiedene zelluläre Prozesse eingeschleust und müssen deshalb zur Aufrechterhaltung der Energieproduktion supplementiert werden. Die Wiederauffüllung der Krebs-Zyklus-Intermediate wird als Anaplerose bezeichnet, die über verschiedene Stoffwechselwege erfolgen kann. Pathologische kardiale Hypertrophie, z. B. infolge einer chronischen Drucküberlastung, ist u. a. durch anaplerotische Veränderungen charakterisiert, über deren Bedeutung für den Stoffwechsel und die Funktion des hypertrophierten Herzens bisher nur wenig verstanden wird.

Triheptanoin ist ein Triglycerid von Heptansäure, einer gesättigten Fettsäure mit sieben Kohlenstoffatomen. Im Unterschied zu den geradzahligen Fettsäuren liefert die Oxidation von Heptansäure nicht nur Acetyl-CoA sondern auch Propionyl-CoA. Da Letzteres als Succinyl-CoA in den Krebs-Zyklus gehen kann, weist Heptansäure eine anaplerotische Wirkung auf. Durch die Nahrung aufgenommenes Triheptanoin unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. In der Leber wird aus Heptansäure der C5-Ketonkörper β -Hydroxypentanoat (BHP) gebildet, der andere Organe mit Acetyl-CoA und Propionyl-CoA versorgt. Angesichts der veränderten Anaplerose in kardialer Hypertrophie und des anaplerotischen Potenzials von Triheptanoin wurde in dieser Arbeit die Hypothese überprüft, dass eine Diät reich an Triheptanoin den kardialen Stoffwechsel und die kardiale Funktion bei pathologischer Hypertrophie beeinflusst.

Zur Erzeugung einer chronischen Drucküberlastung wurden drei Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten einer permanenten Konstriktion des Aortenbogens ausgesetzt. Nach einer Woche wurden die Ratten der Kontrolldiät oder Diäten mit jeweils 7 % (T7-Gruppe) oder 30 % (T30-Gruppe) des Brennwertes aus Triheptanoin randomisiert zugeordnet. Nach einer fünföchigen Behandlung erfolgten die Untersuchungen. Die Datenerhebung wurde

verblindet durchgeführt. Als Letztes wurde zur Validierung der Bioverfügbarkeit von Triheptanoin sowie zur Entblindung der Plasmaspiegel von BHP bestimmt.

Echokardiographisch zeigte die T30-Gruppe anhand des linksventrikulären Massenindex eine geringere Hypertrophie im Vergleich zur Kontrolldiät. Obwohl die systolische Funktion zwischen den Gruppen ähnlich war, zeigte sich eine verbesserte diastolische Funktion in der T30-Gruppe.

In der isolierten Rattenherzperfusion fanden wir keine Unterschiede in der Pumpleistung. Ebenfalls waren die kardiale Fettsäureoxidation, die kardiale Substratpräferenz (d. h. das Verhältnis zwischen Glucose- und Fettsäureoxidation) sowie die kardiale Insulinempfindlichkeit unverändert. Allerdings fand sich in der T30-Gruppe eine signifikant erhöhte kardiale Glucoseoxidation im Vergleich zu den restlichen Gruppen. Die Messung des BHP-Plasmaspiegels zeigte eine gute Bioverfügbarkeit von Triheptanoin in den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus verhält sich der BHP-Spiegel direkt proportional zur Rate der kardialen Glucoseoxidation.

Wir konnten in dieser Studie demonstrieren, dass eine diätische Behandlung mit Triheptanoin die linksventrikuläre Hypertrophie sowie die diastolische Dysfunktion in Herzen mit chronischer Drucküberlastung vermindern konnte. Die Therapieeffekte waren mit einer Steigerung der myokardialen Glucoseoxidation assoziiert und könnten vermutlich mit der anaplerotischen Wirkung von Triheptanoin zusammenhängen. Die Ergebnisse legen eine therapeutische Anwendung von Triheptanoin in pathologischer Hypertrophie nahe. Darüber hinaus sprechen sie für das Konzept, dass Modulation anaplerotischer Vorgänge funktionelle Relevanz haben kann.

Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld

Es existiert in der Literatur einheitliche Evidenz für eine veränderte Regulation der Anaplerose in hypertrophierten Herzen. In Ratten mit chronischer Drucküberlastung zeigten Sorokina et al. als Erste erhöhte anaplerotische Aktivität über das NADP-abhängige Malatenzym.¹⁵⁴ Dabei wird Pyruvat zuungunsten dessen Oxidation vermehrt zu Malat carboxyliert. Diese spezifische Veränderung wurde später in Mäusen mit Aortenkonstriktion¹⁷² und in hyperthyreoten Ratten¹⁷³ bestätigt. Obwohl eine gesteigerte anaplerotische Aktivität über Pyruvatcarboxylierung für die kardiale Hypertrophie charakteristisch erscheint,

wird über deren Bedeutung für das metabolische und strukturelle Remodeling des Herzens wenig verstanden. In der vorliegenden Arbeit konnten wir protektive Effekte einer anaplerotischen Diät mit Triheptanoin nachweisen. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass anaplerotische Veränderungen bei kardialer Hypertrophie pathophysiologisch eine Rolle spielt, und dass eine Modulation kardialer Anaplerose therapeutisch wirksam sein kann.

Ein weiterer wichtiger Befund dieser Studie ist die Tatsache, dass die Reduktion der kardialen Hypertrophie mit einer erhöhten Glucoseoxidation einherging, und dass die kardiale Glucoseoxidationsrate mit dem BHP-Plasmaspiegel direkt proportional korrelierte. Zusammen mit den Daten von Sorokina et al. ermöglichen unsere Ergebnisse eine neue Interpretation zur Regulation der Anaplerose bei pathologischer Hypertrophie. (Siehe Fig. 6 und die entsprechende Erläuterung auf Seite 913 des Artikels).

2.4 Veröffentlichung 4

Nguyen TD, Shingu Y, Amorim PA, Schenkl C, Schwarzer M, Doenst T.

GLP-1 improves diastolic function and survival in heart failure with preserved ejection fraction

J Cardiovasc Transl Res. 2018 Jun;11(3):259-267

Zusammenfassung

In einer vorangegangenen Arbeit konnten wir Wirkungen einer Dauerbehandlung mit GLP-1 auf den Glucosestoffwechsel sowie die Pumpleistung in normalen Herzen nachweisen.¹⁶² In Tiermodellen von Herzinsuffizienz zeigten Behandlungen mit GLP-1 oder seinen Agonisten eine Reduktion der systolischen Dysfunktion. Allerdings bleibt das therapeutische Potenzial GLP-1-basierter Therapie bei Herzinsuffizienz weiterhin fraglich, da mehrere Untersuchungen in Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) keine Verbesserung der Pumpfunktion ergaben.

Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) hat sich mit steigender Inzidenz und ungünstiger Prognose zu einem erheblichen gesundheitsökonomischen Problem entwickelt. Dem liegt teilweise die Tatsache zugrunde, dass die Standardmedikation für HFrEF keine nennenswerte therapeutische Wirkung bei HFpEF erzielt. Die Rolle von GLP-1 in der Behandlung von HFpEF wurde bisher nicht untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist deshalb, die Effekte einer Dauergabe von GLP-1 auf die kardiale Funktion sowie den Herzstoffwechsel in einem gut etablierten Rattenmodell von HFpEF zu untersuchen.

Drei Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten wurden zur Erzeugung einer chronischen Drucküberlastung einer permanenten Konstriktion des Aortenbogens ausgesetzt. Zwei Wochen nach der Aortenkonstriktion, als die kardiale Hypertrophie vollständig ausgebildet war, wurden osmotische Pumpen zur kontinuierlichen intravenösen Applikation von GLP-1 implantiert. Sechs Wochen nach der Aortenkonstriktion wurden die Ratten echokardiographisch untersucht und anschließend für Endversuche verwendet.

Die Aortenkonstriktion führte zur Ausbildung von HFpEF nach 6 Wochen. Diese war durch eine diastolische Dysfunktion, einen erhöhten Lungenindex als Ausdruck eines stauungsbedingten pulmonalen Remodelings, sowie eine schlechte Überlebensrate von 38%.

Die vierwöchige Behandlung mit GLP-1 zeigte keinen Einfluss auf die kardiale Hypertrophie oder die Ejektionsfraktion. Allerdings führte sie zu einer Reduktion der diastolischen Dysfunktion und des Lungenindexes sowie einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate auf 70%. Die echokardiographisch festgestellte diastolische Dysfunktion war mit einer erhöhten Steifigkeit des linken Ventrikels assoziiert, die ex vivo anhand der Ruhedehnungskurve quantifiziert wurde. Im Vergleich zur unbehandelten Gruppe senkte die GLP-1-Behandlung die linksventrikuläre Steifigkeit signifikant.

Mithilfe der isolierten Rattenherzperfusion wurde die kardiale Substratverwertung sowie die Pumpleistung untersucht. In der unbehandelten Gruppe führte die chronische Drucküberlastung nach 6 Wochen zu einer signifikanten Verminderung der myokardialen Glucoseoxidation und Fettsäureoxidation sowie der Pumpleistung. Die Behandlung mit GLP-1 beeinflusste die Reduktion der Fettsäureoxidation und der Pumpleistung nicht. Allerdings blieb die Glucoseoxidation in der Behandlungsgruppe erhalten. Außerdem war das Verhältnis zwischen Glucose- und Fettsäureoxidation deutlich erhöht, was auf eine Umstellung der kardialen Substratpräferenz zugunsten der Glucoseoxidation durch die GLP-1-Behandlung hindeutet.

Obwohl GLP-1 die Insulinproduktion steigern kann, war der Plasma-Insulinspiegel in allen Gruppen vergleichbar. Viele der GLP-1-Wirkungen wurden in verschiedenen Geweben einer Verbesserung der Insulinsensitivität zugeschrieben. Zudem geht Herzinsuffizienz häufig mit einer kardialen Insulinresistenz einher. Allerdings zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Insulinantwort der kardialen Substratoxidation zwischen den Gruppen. Insgesamt schienen die Effekte der GLP-1-Behandlung unabhängig von Insulin zu sein.

Zusammenfassend führte eine Langzeitbehandlung mit GLP-1 in Ratten mit HFpEF zu einem signifikanten Überlebensvorteil mit einer Linderung der diastolischen Dysfunktion und der pulmonalen Stauung. Die therapeutischen Effekte waren insulin-unabhängig und mit einer Umstellung der kardialen Substratpräferenz zugunsten der Glucoseoxidation assoziiert. GLP-1-basierte Therapie könnte einen neuen Behandlungsansatz für HFpEF darstellen.

Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld

Die vorliegende Arbeit untersuchte zum ersten Mal die Effekte einer Langzeitbehandlung mit GLP-1 in einem etablierten Modell von HFpEF. Wir konnten eine Reduktion der diastolischen Dysfunktion und der pulmonalen Stauung, und vor allem eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate infolge der GLP-1-Behandlung nachweisen. Aufgrund der neutralen und sogar negativen Studienergebnisse in Patienten mit HFrEF wurde die Rolle von GLP-1 in der Behandlung von Herzinsuffizienz in Frage gestellt.^{2, 166} Allerdings ist es wichtig zu erkennen, dass HFpEF sich bezüglich der Pathomechanismen deutlich von HFrEF abgrenzen kann.³² Unsere Ergebnisse sind deshalb in zweierlei Hinsicht relevant. Sie schlagen einerseits einen neuen Behandlungsansatz für HFpEF vor, für die es derzeit noch keine effektive Medikation gibt. Andererseits deuten sie darauf hin, dass HFpEF möglicherweise das vielversprechendere Ziel für die therapeutische Anwendung von GLP-1 sein könnte.

Herzinsuffizienz geht mit tiefgreifenden Veränderungen des kardialen Stoffwechsels einher. Dieses sogenannte metabolische Remodeling ist zum Teil dadurch charakterisiert, dass die myokardiale Glucoseverwertung in Relation zur Fettsäureverwertung gesteigert wird. Bis heute ist es hinsichtlich der Dignität dieses Phänomens umstritten.¹⁷⁴ In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die protektiven Effekte von GLP-1 mit einer weiteren Erhöhung des Verhältnisses zwischen Glucose- und Fettsäureoxidation assoziiert waren. Dies weist darauf hin, dass die Umstellung der kardialen Substratpräferenz zugunsten der Glucoseoxidation in der Entwicklung der Herzinsuffizienz eher als vorteilhaft zu bewerten ist.

Die Therapieeffekte von GLP-1 konnten in dieser Arbeit mit Veränderungen des kardialen Stoffwechsels in Verbindung gebracht werden. In Anbetracht der Tatsachen, dass HFpEF ein systemisches Syndrom ist und dass GLP-1 mehrere Organsysteme zu beeinflussen vermag, bleiben jedoch viele Fragen bezüglich der Wirkmechanismen von GLP-1 offen. Die Beantwortung dieser Fragen ist sicherlich komplex und bedarf tiefergehender Untersuchungen mit organspezifischer Modulation der einzelnen GLP-1-Signalwege.

3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Veröffentlichungen 1 und 2

Herzinsuffizienz ist durch Energiemangel und eine mitochondriale Dysfunktion charakterisiert. Die mitochondriale Dysfunktion im Rahmen metabolischer Veränderungen bei Diabetes mellitus geht mit einer Insulinresistenz einher. In den ersten zwei Arbeiten wurde der zentralen Frage nachgegangen, ob die kardiale Insulinwirkung bei Herzinsuffizienz vermindert wird, und ob diese Insulinresistenz mit einer mitochondrialen Dysfunktion in Verbindung gebracht werden kann. In einem Rattenmodell der infarktinduzierten HFrEF konnte wir eine partielle myokardiale Insulinresistenz im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen der mitochondrialen Genexpression nachweisen.

Die Pathomechanismen der Herzinsuffizienz hängen zum Teil von deren Ätiologie ab. Darüber hinaus kann anhand der festgestellten Assoziation zwischen Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion keine Aussage gemacht werden, welcher Defekt zuerst auftritt und den anderen deshalb verursachen könnte. In Ratten mit durch Drucküberlastung induzierter HFrEF untersuchten wir die Existenz sowie die zeitliche Abfolge von Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion. Wir konnten ebenfalls eine kardiale Insulinresistenz demonstrieren, die nicht nur mit einer mitochondrialen und kontraktile Dysfunktion assoziiert war, sondern auch diesen Defekten voranging. Während eine systemische Insulinresistenz häufig mit der Herzinsuffizienz assoziiert wird,^{175, 176} zeigen unsere Ergebnisse, dass eine myokardiale Insulinresistenz auch unabhängig vom systemischen Glucosestoffwechsel im Rahmen des ventrikulären Remodelings entstehen kann. Darüber hinaus konnte erstmalig eine erhöhte Aktivität von PTP1B im Herzen mit der kardialen Insulinresistenz und der systolischen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht werden. Aus einer translationalen Perspektive gesehen konnten wir eine erhöhte linksventrikuläre PTP1B-Aktivität in Patienten mit HFrEF nachweisen.

Anhand zwei etablierter Modelle von HFrEF lieferten die ersten zwei Arbeiten somit den Beweis, dass eine kardiale Insulinresistenz neben der mitochondrialen Dysfunktion ein fester Bestandteil der Herzinsuffizienz ist. Obwohl es sich hier vor allem um eine Korrelation handelt, könnte die Ausbildung einer kardialen Insulinresistenz den kardialen Stoffwechsel negativ beeinflussen. Als anabolisches Hormon kann Insulin im Herzen

Regenerierungsprozesse wie Anaplerose¹⁰⁹ und mitochondriale Biogenese¹¹⁰ aktivieren. Ein Defekt des Insulinsignals allein kann sowohl im Skelettmuskel als auch im Herzen zu einer mitochondrialen Dysfunktion führen.^{111, 167, 168} Aufgrund dieser Daten kann deshalb postuliert werden, dass die Entwicklung einer kardialen Insulinresistenz im Rahmen des metabolischen Remodelings zur mitochondrialen Dysfunktion beitragen und für den Progress der Herzinsuffizienz mitverantwortlich sein könnte. Für zukünftige Studien gilt es zu überprüfen, inwiefern eine Verbesserung der kardialen Insulinsensitivität, möglicherweise durch Hemmung von PTP1B, die mitochondriale und kontraktile Funktion bei HFrEF beeinflussen kann.

Die Ursache für die gezeigte Aktivierung von PTP1B bleibt ungeklärt. Allerdings könnten möglicherweise inflammatorische Prozesse, insbesondere der TNF- α -Signalweg, eine Rolle spielen. TNF- α kann nämlich die Expression und die Aktivität von PTP1B anheben.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Des Weiteren wurde in Ratten mit Myokardinfarkt gezeigt, dass eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor die kardiale Insulinresistenz lindert und die systolische Dysfunktion verzögert.¹⁸¹

Neben der Aktivierung von PTP1B existieren weitere potenzielle Mechanismen, die zur kardialen Insulinresistenz beitragen könnten. Im Rahmen des metabolischen Remodelings entstehen durch die reduzierte Fettsäureoxidation vermehrt Acylcarnitine^{139, 141} und langkettige Ceramide.^{136, 137} Darüber hinaus kommt durch die Hemmung des Aminosäurekatabolismus zu einer Akkumulation verzweigtkettiger Aminosäuren.^{149, 150} Zumindest im Skelettmuskel wurde bereits gezeigt, dass all diese Metabolite imstande sind, die Insulinsensitivität direkt zu beeinträchtigen.^{130, 143, 182, 183}

Veröffentlichung 3

Die dritte Arbeit adressierte mithilfe eines therapeutischen Ansatzes ein zentrales Phänomen des metabolischen Remodelings in kardialer Hypertrophie, nämlich die Veränderungen auf Ebene der Anaplerose. In Ratten mit chronischer Drucküberlastung konnten wir demonstrieren, dass eine diätische Behandlung mit Triheptanoin – einem Triglyzerid mit anaplerotischer Wirkung – die linksventrikuläre Hypertrophie sowie die diastolische Dysfunktion verminderte. Die Therapieeffekte gingen mit einer Erhöhung der myokardialen Glucoseoxidation einher. Die Daten legen eine therapeutische Anwendung von Triheptanoin bei pathologischer Hypertrophie und möglicherweise auch bei Herzinsuffizienz nahe.

Bisher konnte keine weitere Studie zur Rolle von Triheptanoin in der Behandlung von erworbenen Herzerkrankungen identifiziert werden. Bei Kardiomyopathien aufgrund angeborener Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren (LC-FAODs) ist die therapeutische Anwendung von Triheptanoin besser untersucht. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Triheptanoin die Komplikations- und die Hospitalisierungsrate sowie die Sterblichkeit dieser Patienten signifikant senkt.^{184, 185} In einer jüngeren RCT wurde berichtet, dass Triheptanoin, im Vergleich zum geradzahligen Lipid Octanoin, die linksventrikuläre Hypertrophie reduziert und die Ejektionsfraktion verbessert.¹⁸⁶ Da die myokardiale Fettsäureoxidation bei Herzinsuffizienz auch maßgeblich beeinträchtigt ist, könnten vermutlich ähnliche Therapieeffekte von Triheptanoin bei Patienten mit Herzinsuffizienz erwartet werden.

Über diesen klinischen Aspekt hinaus erweitern unsere Ergebnisse das Verständnis über die Rolle der Anaplerose im Kontext des metabolischen und strukturellen Remodelings. Die Integration der Daten in die Literatur ermöglicht folgendes Erklärungsmodell. In der Entwicklung der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Verarmung des Krebs-Zyklus.¹³⁹ Verantwortlich dafür ist möglicherweise die Umprogrammierung des Herzstoffwechsels zugunsten der Proteinbiosynthese für das hypertrophische Wachstum. So könnten Intermediate des Krebs-Zyklus in anabolische Prozesse eingeschleust werden. Darüber hinaus wird der Aminosäurekatabolismus herabreguliert,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ was eine Reduktion der Anaplerose aus Aminosäuren zur Folge haben könnte. Als Kompensation wird die Anaplerose über Pyruvat-Carboxylierung erhöht.¹⁵⁴ Durch den damit verbundenen Verbrauch von Pyruvat¹⁵⁴ und NADPH⁹⁹ könnten allerdings die Glucoseoxidation und der Schutz gegen oxidativen Stress jeweils limitiert werden. Eine anaplerotische Supplementierung mittels Triheptanoin könnte die Zyklus-Aktivität aufrechterhalten und diese kompensatorische Fehlregulation verhindern, was die beobachtete Verbesserung der kardialen Glucoseoxidation zur Folge hat.

Veröffentlichung 4

Die vierte Arbeit widmete sich der Rolle des Inkretins GLP-1 in der Therapie von HFpEF. In Ratten mit chronischer Drucküberlastung konnten wir zeigen, dass eine Langzeitbehandlung mit GLP-1 die diastolische Dysfunktion und das pulmonale Remodeling linderte. Vor allem führte die GLP-1-Therapie zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate. Die

therapeutischen Effekte waren mit einer Umstellung der kardialen Substratpräferenz zugunsten der Glucoseoxidation assoziiert.

Die Rolle von GLP-1 in der Therapie von Herzinsuffizienz wurde bereits in mehreren RCTs untersucht, wobei der Fokus lediglich auf HFrEF lag. Aufgrund des neutralen bis negativen Outcome dieser Studien erscheint die Wirksamkeit GLP-1-basierter Therapie bei Herzinsuffizienz zunächst fraglich. In dieser Arbeit untersuchten wir als Erste die therapeutischen Effekte von GLP-1 bei HFpEF und konnten ein signifikanter Überlebensvorteil nachweisen. Die Ergebnisse unterstreichen die Ansicht, dass HFrEF und HFpEF bezüglich der Pathomechanismen und der Therapie sich deutlich unterscheiden können. Vorrangig schlagen sie aber einen neuen Behandlungsansatz für HFpEF vor, dessen klinische Validierung im Hinblick auf die weiterhin fehlende Therapieoption für diese Erkrankung dringend erforderlich ist.

Die genauen Mechanismen der therapeutischen Effekte von GLP-1 bleiben weiterhin unvollständig geklärt. Angesichts der Tatsachen, dass HFpEF ein systemisches Syndrom ist und dass GLP-1 ein breites Wirkspektrum aufweist, dürften nicht-kardiale Mechanismen sowie komplexe Interaktionen verschiedener Organsysteme auch eine Rolle spielen. Zu den möglichen kardialen Mechanismen zählen u. a. die Reduktion der myokardialen Fibrosierung¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ sowie der anti-inflammatorische Effekt von GLP-1.^{187, 190, 191} Auf metabolischer Ebene konnten wir zeigen, dass die protektiven Wirkungen von GLP-1 insulin-unabhängig und mit einer Erhöhung des Verhältnisses zwischen Glucose- und Fettsäureoxidation assoziiert waren. Der letztere Befund würde das Konzept unterstützen, dass die Verschiebung der Substratpräferenz zur Glucoseoxidation im Rahmen des kardialen metabolischen Remodelings ein günstiger Anpassungsmechanismus ist.¹¹⁶

Schlussfolgerungen

Wir konnten die kardiale Insulinresistenz als neuen Bestandteil des metabolischen Remodelings feststellen. Des Weiteren konnte eine erhöhte Aktivität von PTP1B mit der kardialen Insulinresistenz und der systolischen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht werden, was dieses Enzym als mögliches Therapieziel der Herzinsuffizienz erscheinen lässt. In hypertrophierten Herzen konnten wir Effekte des anaplerotischen Lipids Triheptanoin auf die kardiale Glucoseoxidation und die kardiale Hypertrophie demonstrieren. Die Daten suggerieren eine therapeutische Anwendung von Triheptanoin und ermöglichen eine neue

Interpretation zu anaplerotischen Veränderungen im Rahmen des metabolischen und strukturellen Remodelings. In einem Modell für HFpEF konnte wir zeigen, dass eine Behandlung mit GLP-1 die diastolische Funktion und die Überlebensrate verbessert, was mit einer Umstellung der kardialen Substratpräferenz einhergeht. Die erlangten Resultate erweitern das Verständnis metabolischer Veränderungen in der Entwicklung der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus wurden neue metabolische Therapieansätze identifiziert. Schließlich unterstreichen die in den Studien immer wieder ersichtlichen Zusammenhänge zwischen metabolischen Veränderungen und der Herzfunktion die Bedeutung des kardialen Stoffwechsels für die weitere Erforschung der Pathomechanismen sowie der Therapie der Herzinsuffizienz.

4 LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW and Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-2486.
2. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24:15-30.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-59.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC and Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614-9.
5. Barker WH, Mullooly JP and Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113:799-805.
6. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, Katus HA, Debus J and Bischof M. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010;10:105.
7. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Pina IL, Trogdon JG, American Heart Association Advocacy Coordinating C, Council on Arteriosclerosis T, Vascular B, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Clinical C, Council on E, Prevention and Stroke C. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.
8. Dolgin M and Committee NYHAC. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*: Little, Brown; 1994.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW and Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart

- Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-e161.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
 11. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ and Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717-31.
 12. Dragu R, Rispler S, Habib M, Sholy H, Hammerman H, Galie N and Aronson D. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:74-80.
 13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW and Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1476-1488.
 14. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD, Ong HY, Jaufeerally F, Ng TP, Cameron VA, Poppe K, Lund M, Devlin G, Troughton R, Richards AM and Doughty RN. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:1770-1780.

15. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ and Larson MG. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1-11.
16. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS and Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:98-108.
17. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20.
18. Damman K and Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36:1437-44.
19. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murin J, Anker SD and Sandek A. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1684-91.
20. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J and Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:323-341.
21. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD and van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018;39:2780-2792.
22. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP and Borlaug BA. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136-148.
23. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ and Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966-73.
24. Zile MR, Baicu CF and Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-9.

25. Dupuis J and Guazzi M. Pathophysiology and clinical relevance of pulmonary remodelling in pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Can J Cardiol.* 2015;31:416-29.
26. Olson TP, Johnson BD and Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:490-8.
27. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T and Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:441-9.
28. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM and Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35:3452-62.
29. Bowen TS, Rolim NP, Fischer T, Baekkerud FH, Medeiros A, Werner S, Bronstad E, Rognmo O, Mangner N, Linke A, Schuler G, Silva GJ, Wisloff U, Adams V and Optimex Study G. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:263-72.
30. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D and Tribouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2011;147:278-82.
31. von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, Manzano L, Flather M and Anker SD. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:656-63.
32. Borlaug BA and Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011;123:2006-13; discussion 2014.
33. Seiler M, Bowen TS, Rolim N, Dieterlen MT, Werner S, Hoshi T, Fischer T, Mangner N, Linke A, Schuler G, Halle M, Wisloff U and Adams V. Skeletal Muscle Alterations Are Exacerbated in Heart Failure With Reduced Compared With Preserved Ejection Fraction: Mediated by Circulating Cytokines? *Circ Heart Fail.* 2016;9.

34. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD and Investigators P. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447-56.
35. Metra M and Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981-1995.
36. Jentzer JC, DeWald TA and Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1527-34.
37. Ellison DH and Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377:1964-1975.
38. Garg R and Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
39. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A and Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529-38.
40. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L and Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
41. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS and Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*. 1997;18:41-51.
42. Dickstein K, Kjekshtus J and Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360:752-60.

43. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, Investigators C and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
44. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM and Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial I. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
45. Jong P, Demers C, McKelvie RS and Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:463-70.
46. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS and Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD003040.
47. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA and Investigators S. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
48. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
49. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S and Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295-302.

50. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL and Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
51. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M and Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289:712-8.
52. Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N, Weisslinger N, Juste K and Darmon JY. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol*. 2000;85:1467-71.
53. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial I, Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR and Lavori PW. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-67.
54. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P and Investigators BC. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30:2186-92.
55. Passos LC, Oliveira MG, Duraes AR, Trindade TM and Barbosa AC. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:802-7.
56. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM and Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015;3:647-53.
57. Miro O, Muller C, Martin-Sanchez FJ, Bueno H, Mebazaa A, Herrero P, Jacob J, Gil V, Escoda R, Llorens P and Group I-SR. BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:1021-1029.
58. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart

- failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
59. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E and Survival Study I. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
 60. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B and Group E-HS. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
 61. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, Bordonali T, Bugatti S, Pezzali N, Romeo A, Dei Cas A, Metra M and Dei Cas L. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106:1292-6.
 62. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL and She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1202-12.
 63. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1029-41.
 64. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM and Kosoglou T. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91:283-91.
 65. Chen HH, Schirger JA, Chau WL, Jougasaki M, Lisy O, Redfield MM, Barclay PT and Burnett JC, Jr. Renal response to acute neutral endopeptidase inhibition in mild and severe experimental heart failure. *Circulation.* 1999;100:2443-8.
 66. Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, Schirger JA, Borgeson DD, Redfield MM, Luchner A and Burnett JC, Jr. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure. *Kidney Int.* 2005;67:1723-30.
 67. Burnett JC, Jr., Granger JP and Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol.* 1984;247:F863-6.

68. Atarashi K, Mulrow PJ and Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest.* 1985;76:1807-11.
69. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A and Burnett JC, Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34:886-893c.
70. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gassner B, Umbenhauer S, Wagner H, Saito Y, Baba HA, Frantz S and Kuhn M. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Heart Fail.* 2014;7:814-21.
71. McKie PM, Cataliotti A, Boerrigter G, Chen HH, Sangaralingham SJ, Martin FL, Ichiki T and Burnett JC, Jr. A novel atrial natriuretic peptide based therapeutic in experimental angiotensin II mediated acute hypertension. *Hypertension.* 2010;56:1152-9.
72. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
73. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L and Investigators S. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
74. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R and McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD002901.
75. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR and Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1995;75:460-4.
76. Fried AG, Parker AB, Newton GE and Parker JD. Electrical and hemodynamic correlates of the maximal rate of pressure increase in the human left ventricle. *J Card Fail.* 1999;5:8-16.
77. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S and Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J.* 2000;21:1246-50.

78. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA and Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-56.
79. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ and Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101:1800-6.
80. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M and Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-8.
81. McAlister FA, Ezekowitz J, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Friesen C, Spooner C and Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac defibrillators in left ventricular systolic dysfunction. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007:1-199.
82. Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, Rajappan K, Wong KC, de Bono JP and Bashir Y. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. *Europace*. 2013;15:813-9.
83. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL and Investigators S. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.
84. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL and Investigators S. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
85. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro

- PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL and Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure Study G. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435-43.
86. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH and HeartMate III. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
 87. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.
 88. Westphal JG, Bekfani T and Schulze PC. What's new in heart failure therapy 2018? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2018;27:921-930.
 89. Stanley WC, Recchia FA and Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85:1093-129.
 90. Opie LH. *Heart physiology: from cell to circulation*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 91. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, Abel ED, Brunengraber H, Darley-Usmar V, Des Rosiers C, Gerszten R, Glatz JF, Griffin JL, Gropler RJ, Holzhuetter HG, Kizer JR, Lewandowski ED, Malloy CR, Neubauer S, Peterson LR, Portman MA, Recchia FA, Van Eyk JE, Wang TJ and American Heart Association Council on Basic Cardiovascular S. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res*. 2016;118:1659-701.
 92. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS and Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207-58.

93. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL and McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res.* 1997;33:243-57.
94. Berg JM, Stryer L, Tymoczko JL and Gatto GJ. *Biochemistry*: Macmillan Learning; 2015.
95. Comte B, Vincent G, Bouchard B, Jette M, Cordeau S and Rosiers CD. A ¹³C mass isotopomer study of anaplerotic pyruvate carboxylation in perfused rat hearts. *J Biol Chem.* 1997;272:26125-31.
96. Sultan AM. D-3-hydroxybutyrate metabolism in the perfused rat heart. *Mol Cell Biochem.* 1988;79:113-8.
97. Cotter DG, Schugar RC and Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H1060-76.
98. Drake KJ, Sidorov VY, McGuinness OP, Wasserman DH and Wikswo JP. Amino acids as metabolic substrates during cardiac ischemia. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237:1369-78.
99. Pound KM, Sorokina N, Ballal K, Berkich DA, Fasano M, Lanoue KF, Taegtmeyer H, O'Donnell JM and Lewandowski ED. Substrate-enzyme competition attenuates upregulated anaplerotic flux through malic enzyme in hypertrophied rat heart and restores triacylglyceride content: attenuating upregulated anaplerosis in hypertrophy. *Circ Res.* 2009;104:805-12.
100. Ussher JR, Jaswal JS and Lopaschuk GD. Pyridine nucleotide regulation of cardiac intermediary metabolism. *Circ Res.* 2012;111:628-41.
101. Ngoh GA, Facundo HT, Zafir A and Jones SP. O-GlcNAc signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2010;107:171-85.
102. Russell RR, 3rd and Taegtmeyer H. Pyruvate carboxylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am J Physiol.* 1991;261:H1756-62.
103. Kornberg HL. The regulation of anaplerotic enzymes in *E. coli*. *Bull Soc Chim Biol (Paris).* 1967;49:1479-90.

104. Des Rosiers C, Labarthe F, Lloyd SG and Chatham JC. Cardiac anaplerosis in health and disease: food for thought. *Cardiovasc Res.* 2011;90:210-9.
105. Russell RR, 3rd and Taegtmeyer H. Changes in citric acid cycle flux and anaplerosis antedate the functional decline in isolated rat hearts utilizing acetoacetate. *J Clin Invest.* 1991;87:384-90.
106. Heinrich PC, Müller M and Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
107. Vega RB and Kelly DP. Cardiac nuclear receptors: architects of mitochondrial structure and function. *J Clin Invest.* 2017;127:1155-1164.
108. Bertrand L, Horman S, Beauloye C and Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2008;79:238-48.
109. Lloyd S, Brocks C and Chatham JC. Differential modulation of glucose, lactate, and pyruvate oxidation by insulin and dichloroacetate in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H163-72.
110. McKee EE and Grier BL. Insulin stimulates mitochondrial protein synthesis and respiration in isolated perfused rat heart. *Am J Physiol.* 1990;259:E413-21.
111. Boudina S, Bugger H, Sena S, O'Neill BT, Zaha VG, Ilkun O, Wright JJ, Mazumder PK, Palfreyman E, Tidwell TJ, Theobald H, Khalimonchuk O, Wayment B, Sheng X, Rodnick KJ, Centini R, Chen D, Litwin SE, Weimer BE and Abel ED. Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. *Circulation.* 2009;119:1272-83.
112. Doenst T, Nguyen TD and Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res.* 2013;113:709-24.
113. Nguyen TD. Chapter 12 - Metabolic Remodeling in the Development of Heart Failure. In: M. Schwarzer and T. Doenst, eds. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism* Boston: Academic Press; 2016: 169-181.
114. Taegtmeyer H, Sen S and Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1188:191-8.

115. Fillmore N, Mori J and Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *British journal of pharmacology*. 2014;171:2080-90.
116. Brown DA, Perry JB, Allen ME, Sabbah HN, Stauffer BL, Shaikh SR, Cleland JG, Colucci WS, Butler J, Voors AA, Anker SD, Pitt B, Pieske B, Filippatos G, Greene SJ and Gheorghiade M. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:238-250.
117. Lopaschuk GD. Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Can J Cardiol*. 2017;33:838-849.
118. Lommi J, Kupari M, Koskinen P, Naveri H, Leinonen H, Pulkki K and Harkonen M. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:665-72.
119. Lommi J, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M and Kupari M. Heart failure ketosis. *J Intern Med*. 1997;242:231-8.
120. Yokokawa T, Sugano Y, Shimouchi A, Shibata A, Jinno N, Nagai T, Kanzaki H, Aiba T, Kusano K, Shirai M, Takeishi Y, Yasuda S, Ogawa H and Anzai T. Exhaled Acetone Concentration Is Related to Hemodynamic Severity in Patients With Non-Ischemic Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2016;80:1178-86.
121. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, Koves T, Gardell SJ, Kruger M, Hoppel CL, Lewandowski ED, Crawford PA, Muoio DM and Kelly DP. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133:698-705.
122. Bedi KC, Jr., Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, Wang LL, Javaheri A, Blair IA, Margulies KB and Rame JE. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation*. 2016;133:706-16.
123. Schugar RC, Moll AR, Andre d'Avignon D, Weinheimer CJ, Kovacs A and Crawford PA. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling. *Mol Metab*. 2014;3:754-69.
124. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, Kobayashi M, Hirasawa A and Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic

- nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:8030-5.
125. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, Grueter CA, Lim H, Saunders LR, Stevens RD, Newgard CB, Farese RV, Jr., de Cabo R, Ulrich S, Akassoglou K and Verdin E. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339:211-4.
 126. Puchalska P and Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25:262-284.
 127. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP, Frazier OH and Taegtmeyer H. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700.
 128. Chokshi A, Drosatos K, Cheema FH, Ji R, Khawaja T, Yu S, Kato T, Khan R, Takayama H, Knoll R, Milting H, Chung CS, Jorde U, Naka Y, Mancini DM, Goldberg IJ and Schulze PC. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2012;125:2844-53.
 129. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*. 2006;45:42-72.
 130. Bruce CR, Risis S, Babb JR, Yang C, Kowalski GM, Selathurai A, Lee-Young RS, Weir JM, Yoshioka K, Takuwa Y, Meikle PJ, Pitson SM and Febbraio MA. Overexpression of sphingosine kinase 1 prevents ceramide accumulation and ameliorates muscle insulin resistance in high-fat diet-fed mice. *Diabetes*. 2012;61:3148-55.
 131. Coant N, Garcia-Barros M, Zhang Q, Obeid LM and Hannun YA. AKT as a key target for growth promoting functions of neutral ceramidase in colon cancer cells. *Oncogene*. 2018;37:3852-3863.
 132. Saddoughi SA and Ogretmen B. Diverse functions of ceramide in cancer cell death and proliferation. *Adv Cancer Res*. 2013;117:37-58.
 133. Deng X, Yin X, Allan R, Lu DD, Maurer CW, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Shaham S and Kolesnick R. Ceramide biogenesis is required for radiation-induced apoptosis in the germ line of *C. elegans*. *Science*. 2008;322:110-5.

134. Menuz V, Howell KS, Gentina S, Epstein S, Riezman I, Fornallaz-Mulhauser M, Hengartner MO, Gomez M, Riezman H and Martinou JC. Protection of *C. elegans* from anoxia by HYL-2 ceramide synthase. *Science*. 2009;324:381-4.
135. Crowder CM. Cell biology. Ceramides--friend or foe in hypoxia? *Science*. 2009;324:343-4.
136. Ji R, Akashi H, Drosatos K, Liao X, Jiang H, Kennel PJ, Brunjes DL, Castellero E, Zhang X, Deng LY, Homma S, George IJ, Takayama H, Naka Y, Goldberg IJ and Schulze PC. Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium. *JCI Insight*. 2017;2.
137. Goldenberg JR, Carley AN, Ji R, Zhang X, Fasano M, Schulze PC and Lewandowski ED. Preservation of Acyl Coenzyme A Attenuates Pathological and Metabolic Cardiac Remodeling Through Selective Lipid Trafficking. *Circulation*. 2019;139:2765-2777.
138. Marin-Garcia J and Goldenthal MJ. Fatty acid metabolism in cardiac failure: biochemical, genetic and cellular analysis. *Cardiovasc Res*. 2002;54:516-27.
139. Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J, Kapoor K, Koves TR, Stevens R, Ilkayeva OR, Vega RB, Attie AD, Muoio DM and Kelly DP. Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage failing heart: a multisystems approach. *Circ Heart Fail*. 2014;7:1022-31.
140. Sansbury BE, DeMartino AM, Xie Z, Brooks AC, Brainard RE, Watson LJ, DeFilippis AP, Cummins TD, Harbeson MA, Brittian KR, Prabhu SD, Bhatnagar A, Jones SP and Hill BG. Metabolomic analysis of pressure-overloaded and infarcted mouse hearts. *Circ Heart Fail*. 2014;7:634-42.
141. Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, Bouchard B, Thompson Legault J, Bolduc V, Rigal O, Chen J, Ducharme A, Crawford PA, Tardif JC and Des Rosiers C. Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: a surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313:H768-H781.
142. Ahmad T, Kelly JP, McGarrah RW, Hellkamp AS, Fiuzat M, Testani JM, Wang TS, Verma A, Samsky MD, Donahue MP, Ilkayeva OR, Bowles DE, Patel CB, Milano CA, Rogers JG, Felker GM, O'Connor CM, Shah SH and Kraus WE. Prognostic Implications

- of Long-Chain Acylcarnitines in Heart Failure and Reversibility With Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:291-9.
143. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, Bain J, Stevens R, Dyck JR, Newgard CB, Lopaschuk GD and Muoio DM. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008;7:45-56.
 144. Cao DJ, Wang ZV, Battiprolu PK, Jiang N, Morales CR, Kong Y, Rothermel BA, Gillette TG and Hill JA. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:4123-8.
 145. Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA and Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest*. 2015;125:55-64.
 146. Depre C, Wang Q, Yan L, Hedhli N, Peter P, Chen L, Hong C, Hittinger L, Ghaleh B, Sadoshima J, Vatner DE, Vatner SF and Madura K. Activation of the cardiac proteasome during pressure overload promotes ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2006;114:1821-8.
 147. Lino CA, Demasi M and Barreto-Chaves ML. Ubiquitin proteasome system (UPS) activation in the cardiac hypertrophy of hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;493:110451.
 148. Shao D, Villet O, Zhang Z, Choi SW, Yan J, Ritterhoff J, Gu H, Djukovic D, Christodoulou D, Kolwicz SC, Jr., Raftery D and Tian R. Glucose promotes cell growth by suppressing branched-chain amino acid degradation. *Nat Commun*. 2018;9:2935.
 149. Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK and Wang Y. Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation*. 2016;133:2038-49.
 150. Wang W, Zhang F, Xia Y, Zhao S, Yan W, Wang H, Lee Y, Li C, Zhang L, Lian K, Gao E, Cheng H and Tao L. Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:H1160-H1169.

151. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, Sanchez MS, Vazquez C, Peiro C, Egido J and Mas S. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:165-177.
152. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15:606-14.
153. White PJ and Newgard CB. Branched-chain amino acids in disease. *Science.* 2019;363:582-583.
154. Sorokina N, O'Donnell JM, McKinney RD, Pound KM, Woldegiorgis G, LaNoue KF, Ballal K, Taegtmeier H, Buttrick PM and Lewandowski ED. Recruitment of compensatory pathways to sustain oxidative flux with reduced carnitine palmitoyltransferase I activity characterizes inefficiency in energy metabolism in hypertrophied hearts. *Circulation.* 2007;115:2033-41.
155. Bugger H, Schwarzer M, Chen D, Schrepper A, Amorim PA, Schoepe M, Nguyen TD, Mohr FW, Khalimonchuk O, Weimer BC and Doenst T. Proteomic remodelling of mitochondrial oxidative pathways in pressure overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2010;85:376-84.
156. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140-51.
157. Drucker DJ, Habener JF and Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 2017;127:4217-4227.
158. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728-42.
159. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ and Bodicoat DH. The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0126769.
160. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT and Shannon RP. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317:1106-13.

161. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M and Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849-870.
162. Nguyen TD, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M and Doenst T. Glucagon-like peptide-1 reduces contractile function and fails to boost glucose utilization in normal hearts in the presence of fatty acids. *Int J Cardiol*. 2013;168:4085-92.
163. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Ohman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR and Group ES. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:105-113.
164. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, Fossler M, Davila-Roman VG, Russell SD and Gropler RJ. Effects of the Novel Long-Acting GLP-1 Agonist, Albiglutide, on Cardiac Function, Cardiac Metabolism, and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:559-66.
165. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP and Network NHFCR. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:500-8.
166. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H and Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:69-77.
167. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM and Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:7996-8001.

168. Pagel-Langenickel I, Bao J, Joseph JJ, Schwartz DR, Mantell BS, Xu X, Raghavachari N and Sack MN. PGC-1 α integrates insulin signaling, mitochondrial regulation, and bioenergetic function in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 2008;283:22464-72.
169. Bugger H, Riehle C, Jaishy B, Wende AR, Tuinei J, Chen D, Soto J, Pires KM, Boudina S, Theobald HA, Luptak I, Wayment B, Wang X, Litwin SE, Weimer BC and Abel ED. Genetic loss of insulin receptors worsens cardiac efficiency in diabetes. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:1019-26.
170. Gomez E, Vercauteren M, Kurtz B, Ouvrard-Pascaud A, Mulder P, Henry JP, Besnier M, Waget A, Hooft Van Huijsduijnen R, Tremblay ML, Burcelin R, Thuillez C and Richard V. Reduction of heart failure by pharmacological inhibition or gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:1257-64.
171. Gogiraju R, Schroeter MR, Bochenek ML, Hubert A, Munzel T, Hasenfuss G and Schafer K. Endothelial deletion of protein tyrosine phosphatase-1B protects against pressure overload-induced heart failure in mice. *Cardiovasc Res*. 2016;111:204-16.
172. Kolwicz SC, Olson DP, Marney LC, Garcia-Menendez L, Synovec RE and Tian R. Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy. *Circulation research*. 2012;111:728-38.
173. Atherton HJ, Dodd MS, Heather LC, Schroeder MA, Griffin JL, Radda GK, Clarke K and Tyler DJ. Role of pyruvate dehydrogenase inhibition in the development of hypertrophy in the hyperthyroid rat heart: a combined magnetic resonance imaging and hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation*. 2011;123:2552-61.
174. Abdurrachim D, Luiken JJFP, Nicolay K, Glatz JFC, Prompers JJ and Nabben M. Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: evidence from mouse models. *Cardiovascular Research*. 2015;106:194-205.
175. Jia G, DeMarco VG and Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:144-53.
176. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, Mukamal K, Kaplan R, Barzilay J, Kuller L, Kizer JR, Djousse L, Tracy R, Zieman S, Lloyd-Jones D, Siscovick D and Carnethon M. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6:364-70.

177. Zabolotny JM, Kim YB, Welsh LA, Kershaw EE, Neel BG and Kahn BB. Protein-tyrosine phosphatase 1B expression is induced by inflammation in vivo. *J Biol Chem.* 2008;283:14230-41.
178. Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C and Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci.* 2008;86:E94-104.
179. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, Rondinone CM, Valverde AM and Lorenzo M. Protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient myocytes show increased insulin sensitivity and protection against tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:404-13.
180. Coquerel D, Nevriere R, Delile E, Mulder P, Marechal X, Montaigne D, Renet S, Remy-Jouet I, Gomez E, Henry JP, do Rego JC, Richard V and Tamion F. Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1032-44.
181. Fu F, Zhao K, Li J, Xu J, Zhang Y, Liu C, Yang W, Gao C, Li J, Zhang H, Li Y, Cui Q, Wang H, Tao L, Wang J, Quon MJ and Gao F. Direct Evidence that Myocardial Insulin Resistance following Myocardial Ischemia Contributes to Post-Ischemic Heart Failure. *Sci Rep.* 2015;5:17927.
182. Reali F, Morine MJ, Kahramanogullari O, Raichur S, Schneider HC, Crowther D and Priami C. Mechanistic interplay between ceramide and insulin resistance. *Sci Rep.* 2017;7:41231.
183. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr., Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD and Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9:311-26.
184. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K and Kakkis E. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015;116:53-60.

185. Roe CR and Brunengraber H. Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15 years Experience. *Mol Genet Metab.* 2015;116:260-8.
186. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, Deward S, Lasarev MR, Pollaro J, DeLany JP, Burchill LJ, Goodpaster B, Shoemaker J, Matern D, Harding CO and Vockley J. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:831-843.
187. Noyan-Ashraf MH, Shikatani EA, Schuiki I, Mukovozov I, Wu J, Li RK, Volchuk A, Robinson LA, Billia F, Drucker DJ and Husain M. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation.* 2013;127:74-85.
188. Gaspari T, Brdar M, Lee HW, Spizzo I, Hu Y, Widdop RE, Simpson RW and Dear AE. Molecular and cellular mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonist-mediated attenuation of cardiac fibrosis. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13:56-68.
189. Hirose M, Takano H, Hasegawa H, Tadokoro H, Hashimoto N, Takemura G and Kobayashi Y. The effects of dipeptidyl peptidase-4 on cardiac fibrosis in pressure overload-induced heart failure. *J Pharmacol Sci.* 2017;135:164-173.
190. Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiya T, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R and Watada H. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes.* 2010;59:1030-7.
191. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, Hecksher-Sorensen J, Ingvorsen C, Poley-Wolf J and Knudsen LB. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3:844-857.

5 ANHANG

5.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Habilitationsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 07.01.1997 bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

Prof. Dr. med. Torsten Doerst und Prof. Dr. med. P. Christian Schulze (persönliches Mentoring).

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, den 10.01.2020

Dr. med. Tien Dung Nguyen

5.2 Danksagung

Meinen Eltern und **meiner Frau** danke ich dafür, dass sie immer an mich glauben und mir den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. Torsten Doerst**, der mich in meiner wissenschaftlichen und beruflichen Entwicklung von Anfang an mit großem Vertrauen und maximaler Unterstützung begleitet hat.

Herrn **Prof. Dr. P. Christian Schulze** danke ich für seine angenehme und kompetente Betreuung bei der Anfertigung dieser Habilitationsschrift sowie für seine motivierende Förderung in der neuen Phase meiner beruflichen Laufbahn.

5.3 Wissenschaftliche Publikationen

Originalarbeiten

1. **Nguyen TD ***, Schwarzer M, Schrepper A, Amorim PA, Blum D, Hain C, Faerber G, Haendeler J, Altschmied J, Doenst T. Increased Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Activity and Cardiac Insulin Resistance Precede Mitochondrial and Contractile Dysfunction in Pressure-Overloaded Hearts. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 21;7(13). (*: gleichwertige Erstautorenschaft).
2. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim PA, Schenkl C, Schwarzer M, Doenst T. GLP-1 Improves Diastolic Function and Survival in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Jun;11(3):259-267.
3. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M, Doenst T. Triheptanoin Alleviates Ventricular Hypertrophy and Improves Myocardial Glucose Oxidation in Rats With Pressure Overload. *J Card Fail.* 2015 Nov;21(11):906-15.
4. **Nguyen TD**, Shingu Y, Schwarzer M, Schrepper A, Doenst T. The E-wave deceleration rate E/DT outperforms the tissue Doppler-derived index E/e' in characterizing lung remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2013 Dec 3;8(12):e82077.
5. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M, Doenst T. Glucagon-like peptide-1 reduces contractile function and fails to boost glucose utilization in normal hearts in the presence of fatty acids. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4085-92.
6. Shingu Y, Amorim PA, **Nguyen TD**, Osterholt M, Schwarzer M, Doenst T. Echocardiography alone allows the determination of heart failure stages in rats with pressure overload. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Dec;61(8):718-25.
7. Amorim PA, **Nguyen TD***, Shingu Y, Schwarzer M, Mohr FW, Schrepper A, Doenst T. Myocardial infarction in rats causes partial impairment in insulin response associated with reduced fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Nov;140(5):1160-7. (*: gleichwertige Erstautorenschaft).
8. Shingu Y, Amorim P, **Nguyen TD**, Mohr FW, Schwarzer M, Doenst T. Myocardial performance (Tei) index is normal in diastolic and systolic heart failure induced by pressure overload in rats. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Dec;11(10):829-33.

9. Bugger H, Schwarzer M, Chen D, Schrepper A, Amorim PA, Schoepe M, **Nguyen TD**, Mohr FW, Khalimonchuk O, Weimer BC, Doenst T. Proteomic remodelling of mitochondrial oxidative pathways in pressure overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res*. 2010 Jan 15;85(2):376-84.

Übersichtsartikel

1. Doenst T, **Nguyen TD**, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013 Aug 30;113(6):709-24.
2. Osterholt M, **Nguyen TD**, Schwarzer M, Doenst T. Alterations in mitochondrial function in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013 Sep;18(5):645-56.

Buchbeitrag

Nguyen TD. Chapter 12 - Metabolic Remodeling in the Development of Heart Failure. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism*. 2016. M. Schwarzer and T. Doenst. Boston, Academic Press: 169-181.

Korrespondenzen

1. **Nguyen TD***, Doenst T. GLP-1 and exendin-4: not simply two of a kind. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Jan 15;308(2):E184. (*: Korrespondenzautor).
2. **Nguyen TD**, Doenst T. Letter by Nguyen and Doenst regarding article "Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart-failure prone rat". *Circ Heart Fail*. 2009 May;2(3):e1.

Case report

Nguyen TD, Sandhaus T, Doenst T. Chronic Perforation of the Aortic Arch by Kirschner Wires. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2016 Dec;5(1):65-67.

Wissenschaftliche Vorträge (Auswahl)

1. **Nguyen TD**, Dormann R, Doenst T. Irisin Directly Affects Cardiac Glucose Oxidation and Contractile Function. *Thorac cardiovasc Surg.* 2018; 66(S 01): S1-S110
2. **Nguyen TD**, Shingu Y, Schwarzer M, Doenst T. A role for cardiac insulin resistance in the regulation of autophagy in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104, Suppl 1, V189
3. **Nguyen TD**, Domrös D, Heller R, Schwarzer M, Doenst T. A Role for Akt in the Crosstalk Between Cardiac Hypertrophy and Mitochondrial Biogenesis in Heart Failure. *Circulation.* 2013; 128:A17243
4. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M, Doenst T. Triheptanoin diet alleviates hypertrophy and diastolic dysfunction and preserves cardiac glucose oxidation in rats with pressure overload. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102, Suppl 1, V577
5. **Nguyen TD**, Shingu Y, Schwarzer M, Schreppe A, Doenst T. The E-wave deceleration rate E/DT but not the tissue-Doppler derived index E/Ea reliably characterizes pressure-overload induced diastolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2012; 33:655-939, P4234
6. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim P, Koeppen A, Schwarzer M, Doenst T. Chronic GLP-1 treatment preserves diastolic function and improves survival in rats with pressure overload. *Eur Heart J.* 2011; 32:783
7. Schwarzer M, **Nguyen TD**, Hain C, Amorim PA, Blum D, Schreppe A, Doenst T. Pressure overload causes PTP1B activation - a possible mechanism for heart failure associated insulin resistance. *Circulation.* 2010; 122:A15431
8. Shingu Y, Amorim P, **Nguyen TD**, Mohr FW, Schwarzer M, Doenst T. Myocardial performance (Tei) index is normal in diastolic and systolic heart failure induced by pressure overload in rats. *Eur Heart J.* 2010; 31:816
9. **Nguyen TD**, Shingu Y, Amorim P, Koeppen A, Schwarzer M, Mohr FW, Doenst T. Oleate controls the effects of GLP-1 and exendin-4 on myocardial glucose utilization and contractile function. *Eur Heart J.* 2010; 31:937

10. Amorim PA, **Nguyen TD**, Schrepper A, Köppen A, Shingu Y, Mohr FW, Doenst T. Cardiac insulin resistance as a common feature of pressure overload- and myocardial infarction-induced heart failure. *Thorac cardiovasc Surg.* 2010; 58: MP50
11. **Nguyen TD**, Amorim PA, Schwarzer M, Mohr FM, Doenst T. Opposite effects of GLP-1 and its analogue exendin-4 on myocardial glucose metabolism. *Jahrestagung von Society for Heart and Vascular Metabolism* 2009
12. Schrepper A, Schwarzer M, Amorim P, Schoepe M, **Nguyen TD**, Mohr FW, Doenst T. Moderate exercise training in rats is associated with myocardial hypertrophy but normal metabolic geno- and phenotype. *Thorac cardiovasc Surg.* 2009; 56: P66
13. Amorim P, **Nguyen TD**, Schrepper A, Mohr FW, Doenst T. Postinfarct remodeling causes insulin resistance and defects in substrate oxidation. *Thorac cardiovasc Surg.* 2009; 56: P76
14. **Nguyen TD**, Schwarzer M, Amorim P, Schrepper A, Mohr FW, Doenst T. Mitochondrial function in pressure-overload and exercise-induced hypertrophy: Time makes the difference. *Thorac cardiovasc Surg.* 2009; 56: P67
15. **Nguyen TD**, Schwarzer M, Pytel G, Schrepper A, Mohr FW, Doenst T. Pressure overload-induced heart failure in rats is associated with impaired insulin response and mitochondrial dysfunction. *Jahrestagung von Society for Heart and Vascular Metabolism* 2008